

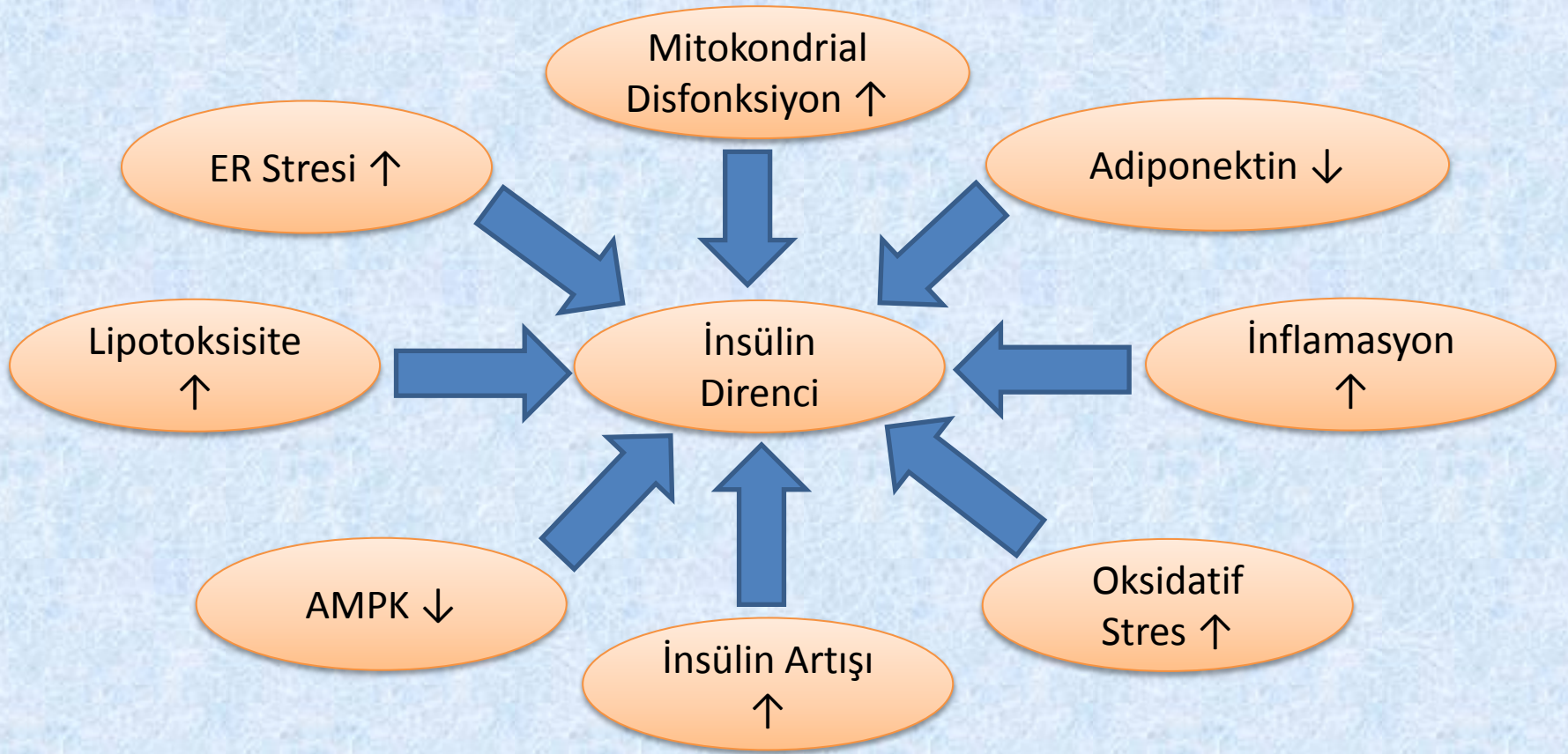


Tip 2 Diabetes Mellitusda Patogeneze Yönelik Yeni Tedavi Beklentileri İnsulin Direncini Hedef Alan

Prof. Dr. Rifat EMRAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

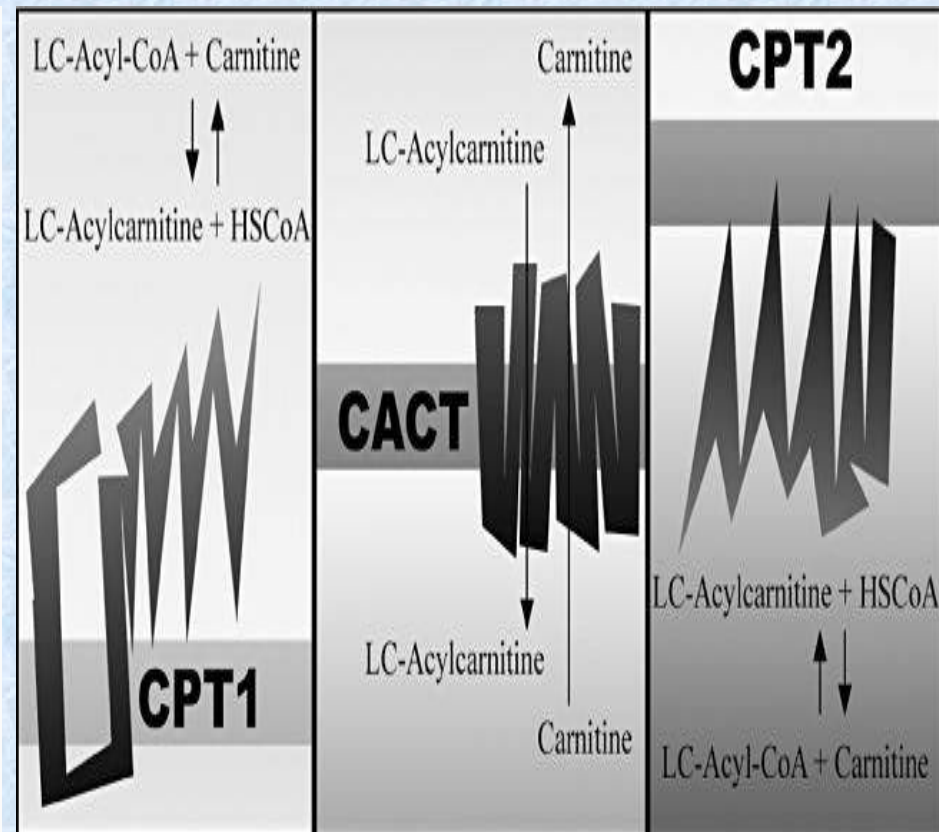
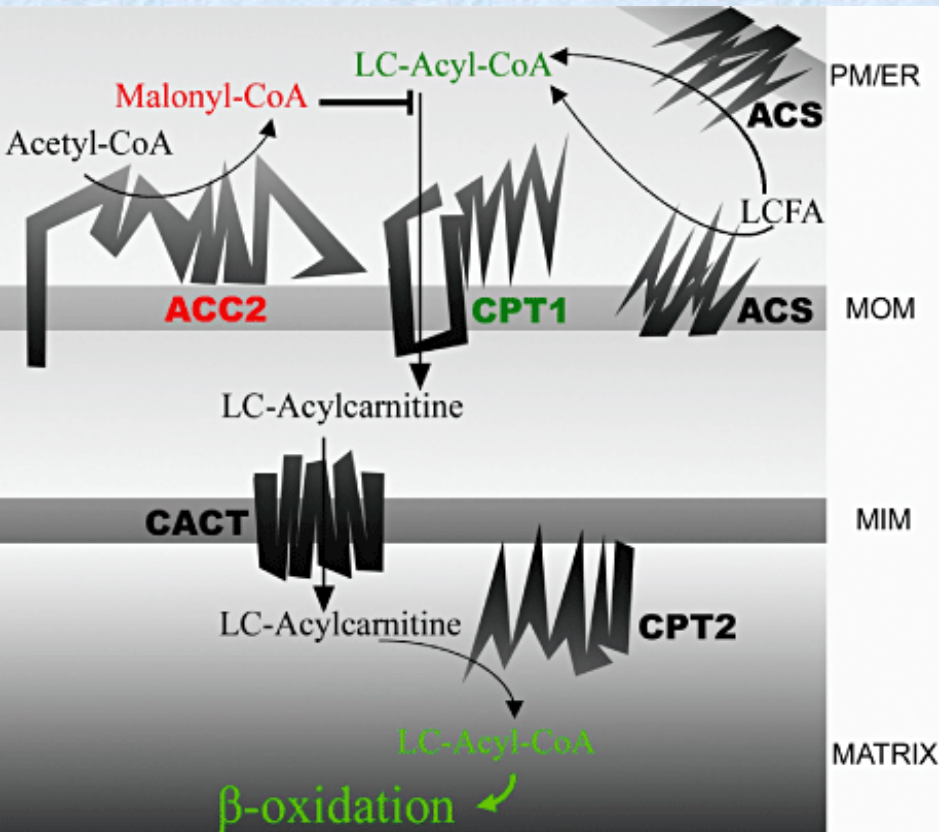
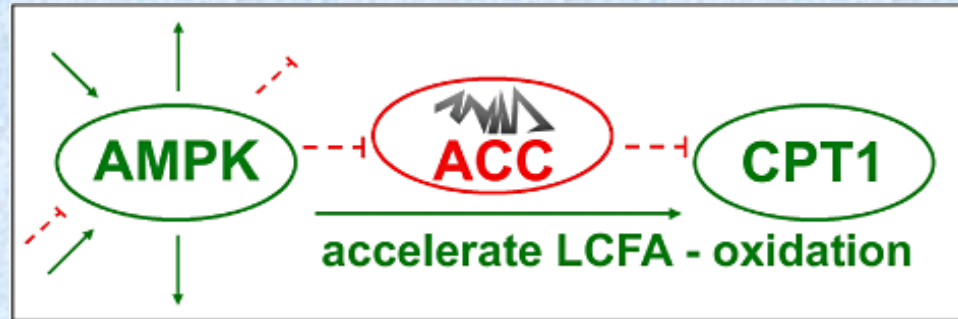
İnsulin direncinin olası mekanizmaları



İnsulin duyarlılığı üzerine etki yolları

- Metformin gibi insulin duyarlılaştırıcılar genellikle 'adenozin monofosfat-aktive edici protein kinaz' yolağını tetikleyerek etki gösterirler.
- Karnitin palmitoiltransferaz 1 (CPT1), mitokondrial β -oksidasyonunu kontrol eder ve asetil-KoA karboksilaz (ACC) ürünü olan malonil-KoA tarafından inhibe edilir.
- Adenozin monofosfat-aktive edici protein kinaz-ACC-CPT1 aksı, mitokondrial uzun zincir yağ asidi oksidasyonunun sıkı düzenleyicisidir.
- Kanıtlar CPT1'e yakın ilişkisi olan izoform ACC2'nin, CPT1 aktivitesinin major düzenleyicisi olduğunu göstermektedir.
- Dolayısıyla hem ACC2 hem de CPT1, obezite ve insulin direnci gibi metabolik sendrom komponentlerinin tedavisi için potansiyel hedeflerdir.
- Sistemik CPT1 aktivitesinin uyarılması, periferal yağ asidi oksidasyonunun hızlanmasını sağlayarak insulin direncini iyileştirebilir.
- CPT1'in uyarılması, ACC2 aktivitesinin eliminasyonu veya inhibisyonuyla ve PPAR aktive edici transkripsiyon faktörleri aracılığıyla sağlanabilir.

Metabolik sendrom tedavisinde mitokondrial β -oksidasyonu hedefleyen düzenleyici enzimler

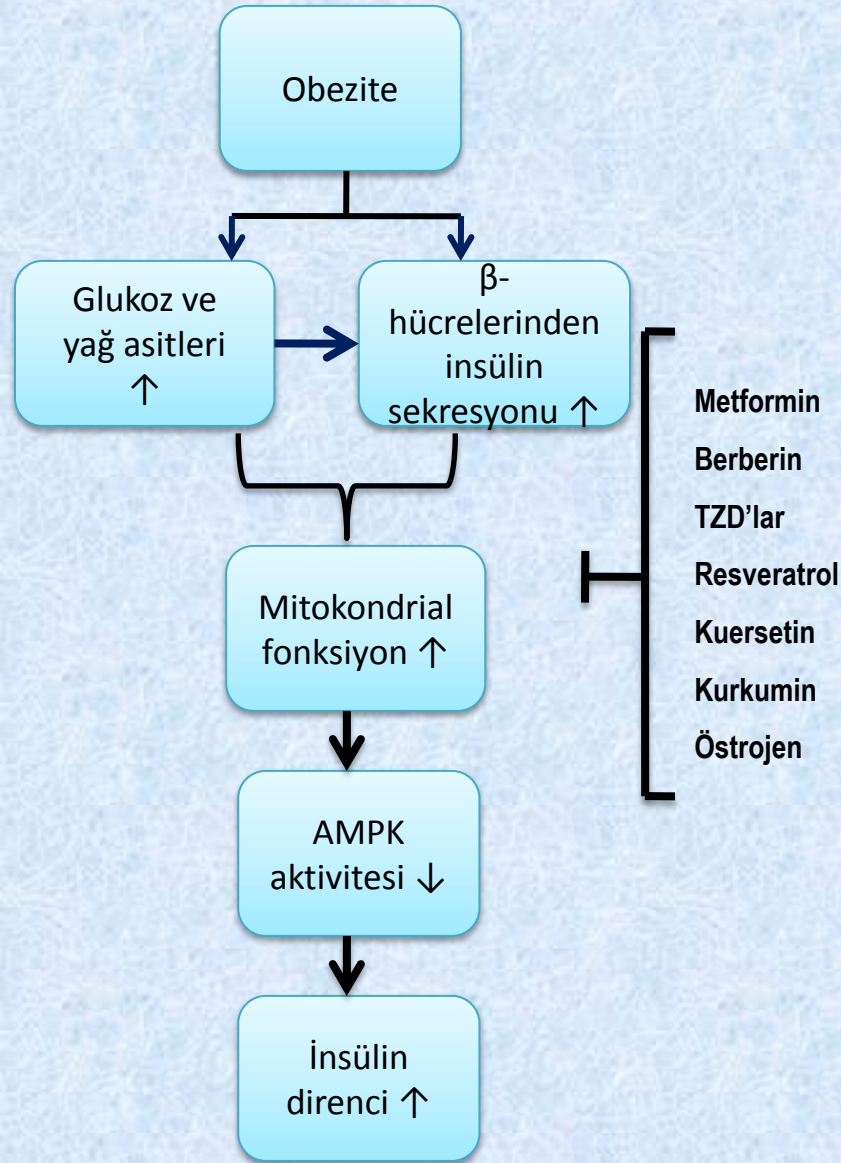


Karnitin palmitoiltransferaz 1 (CPT1)'in indirek uyarımı

Strateji	Örnek
ACC2 inhibisyonu	AMPK agonistleri (Metformin, AICAR) ACC antagonistleri (TOFA, Sorafen) 'Antisense oligonücleotide' aracılı inhibisyon
PPAR-beta/delta agonizm	GW501516 Ko-aktivatörleri hedef alan ajanlar (PGC1; Krüppel-like transcription factor 5)
PPAR-alfa agonizm	Fibratlar

Mitokondrial inhibitörler

- AMP-aktive edici protein kinazlar, insulin duyarlılığını iyileştirmeyi hedefleyen yeni tedavi ajanlarıdır.
- Bunlar mitokondrial fonksiyonları inhibe ederek AMPK'yı aktive ederler.
- Bu ilaçlar mitokondride ATP sentezini inhibe ederek AMP/ATP oranını değiştirir ve AMPK aktivasyonunu sağlarlar.
- Berberin, mitokondride oksijen tüketimini baskılar ve hücre içinde AMP/ATP oranını artırır.
- Berberin mitokondrial inhibisyondan sonra gelişen hücresel toksisiteyi dengelemek için ATP üretimine gerekli olan glikolizi uyarır.



Mitochondrial inhibitor	Function
Berberine	Inhibit mitochondrial respiration
Metformin	Inhibit mitochondrial respiration, uncoupling oxidative phosphorylation
TZDs	Inhibit respiratory chain complex I
Resveratrol	Inhibit mitochondrial ATP synthase
Piceatannol	Inhibit ATPase activity of mitochondrial ATP synthase
Diethylstilbestrol (DES)	Inhibit proton translocation activities of mitochondria
Quercetin	Inhibit ATPase activity of mitochondria
Genistein	Inhibit ATP hydrolysis and ATP synthesis activities of mitochondrial ATP synthase
Biochanin A	Inhibit ATPase activity of mitochondria
Epicatechin gallate (ECG) Epigallocatechin gallate (EGCG)	Inhibit ATP hydrolysis activity of ATP synthase
Curcumin	Inhibit ATPase activity of mitochondria
Phloretin, theaflavin, tannic acid	Inhibit ATPase activity of mitochondria
Estrogen	Inhibit ATPase activity of mitochondria
Oligomycin	Inhibit ATP synthase
Ossamycin	Inhibit both ATPase and oxidative phosphorylation activities of mitochondrial ATP synthase
Propranolol	Inhibit mitochondrial ATPase activity
Atrazine	Inhibit ATP synthesis activity of ATP synthase
Azide	Inhibit ATPase activity of mitochondria

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs)

- Bu reseptörler hücre nükleusunda olup birçok genin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri gibi davranırlar¹.
- Aktive olduklarında hücre gelişimi, farklılaşması ve metabolizmasında önemli rol oynarlar².
- Biyolojik etkileri ligand bağlayıcı alanın şekline göre değişir, ki bu alan bağlanan protein ile ortamdaki ko-aktivatör ya da ko-represör polipeptidlerce değiştirilir³.
- PPAR'ların α , β , γ , δ olmak üzere 4 alt tipi vardır⁴.

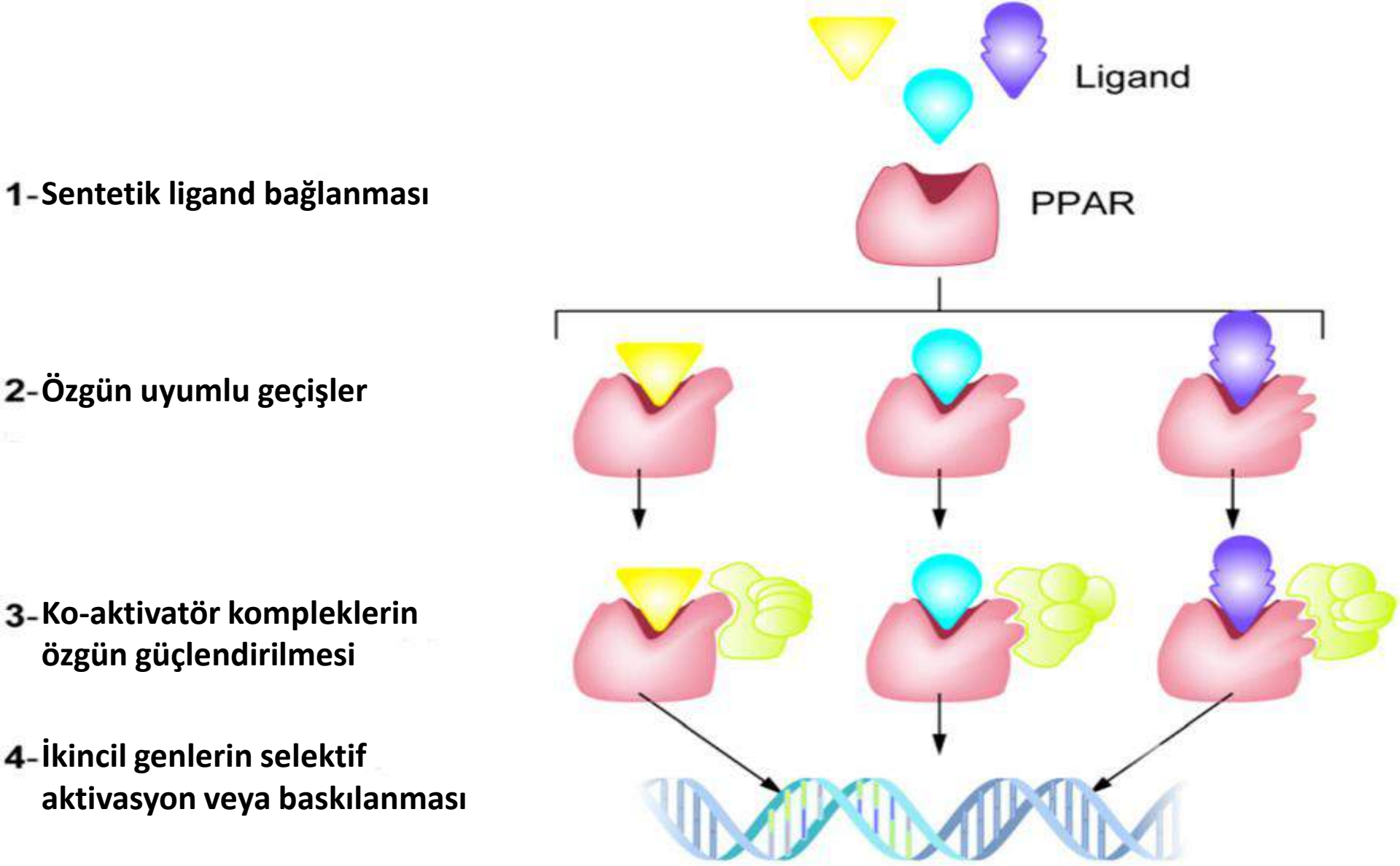
1-Michalik L, Pharmacol Rev, 58:726-41, 2006

2-Berger J, Annu Rev Med, 53:409-35, 2002

3-Yu S, Biochim Biophys Acta, 1771:936-51, 2007

4-Kliewer SA, Proc Natl Acad Sci USA, 91:7355-9, 1994

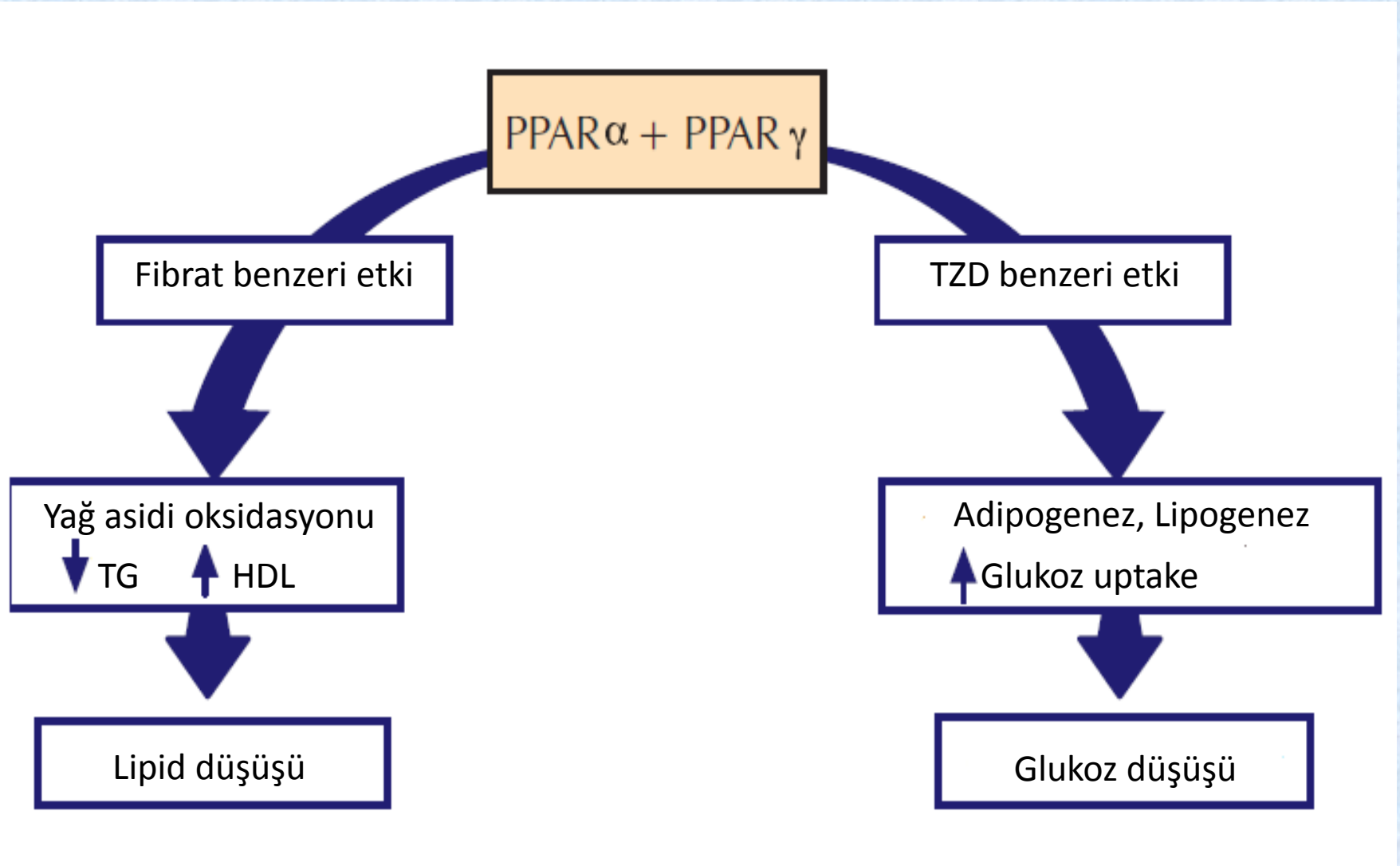
PPAR-agonistlerinin aynı reseptör üzerinden değişik biyolojik cevap oluşturma potansiyelleri vardır.





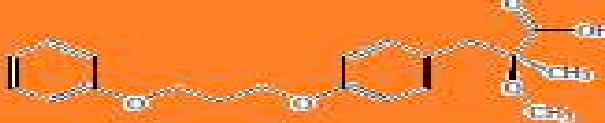
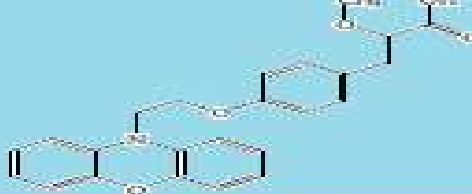
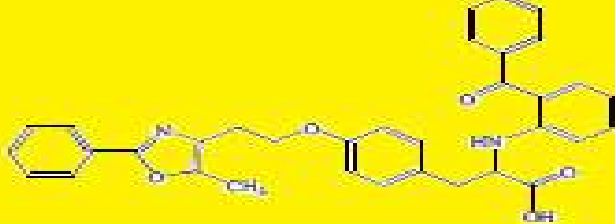
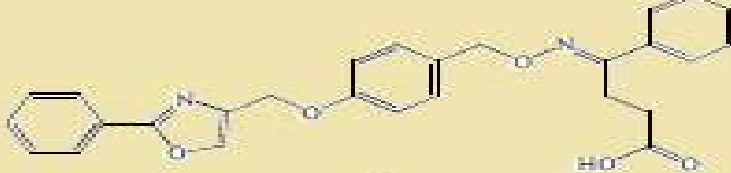

PPAR izoformlarının başlıca ekspresyon yerleri¹

- α izoformu: Yaygın olarak karaciğer, böbrek, kalp ve iskelet kası ve adipositlerde ekspresse olur.
 - Fibratların etki gösterdiği formdur
- β ve δ izoformları: Daha çok beyin, adipoz doku ve ciltte bulunur. Aslında yapısal olarak benzer izoformlardır.
- γ izoformu: İntestinal mukoza, adipositler ve böbrekte bulunur.
 - Tiazolidinedionların etki gösterdikleri formdur.

Dual PPAR α + PPAR γ agonistleri (glitazarlar)

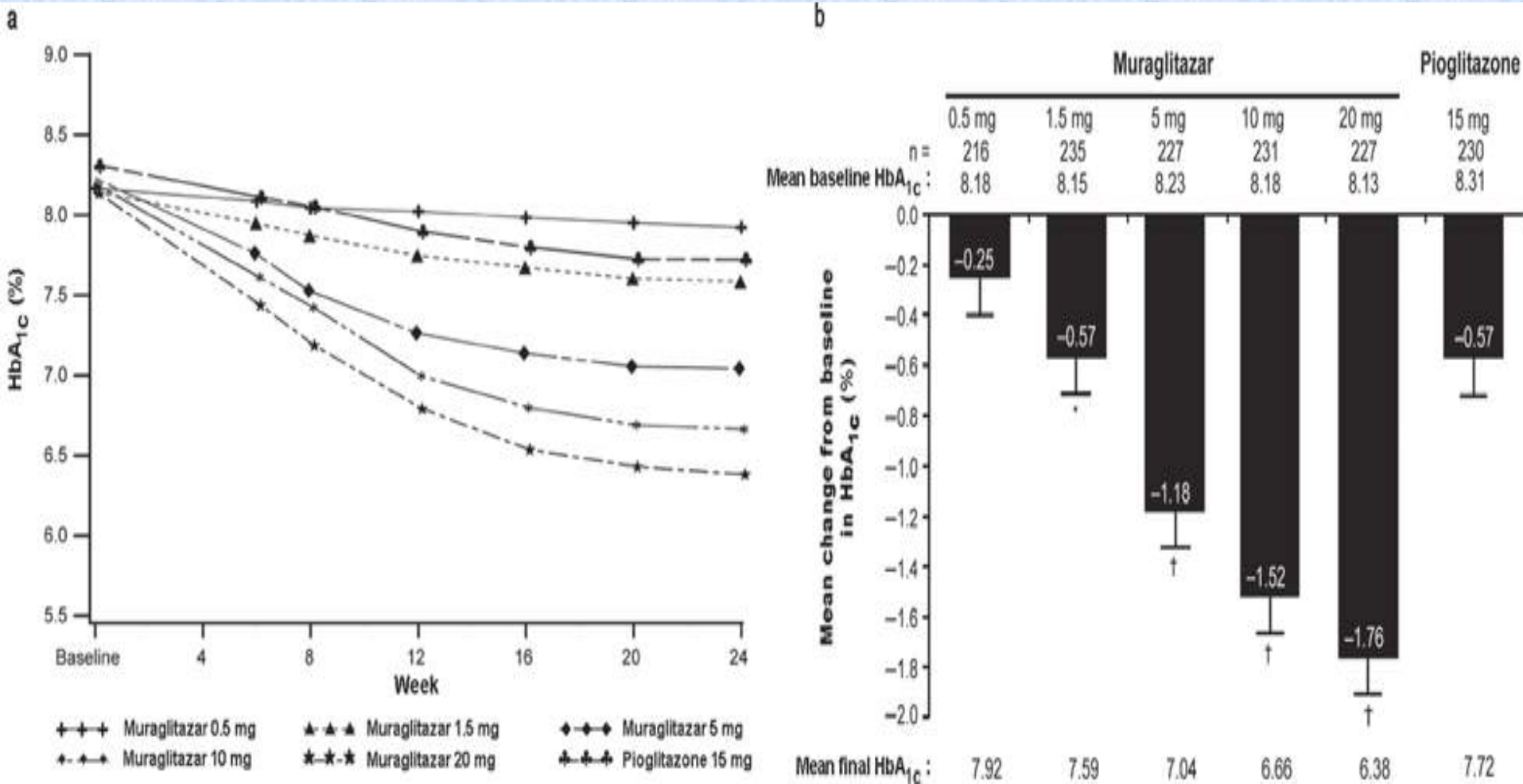


Dual α/γ PPAR Modulatörlerinin Kimyasal Yapıları

Tesaglitazar	 <p>The chemical structure of Tesaglitazar features a central benzene ring connected via a propyl chain to a second benzene ring. This second benzene ring is further linked via a propyl chain to a chiral center. This chiral center is bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl group.</p>
Muraglitazar	 <p>The chemical structure of Muraglitazar consists of a central benzene ring connected via a propyl chain to a second benzene ring. This second benzene ring is further linked via a propyl chain to a chiral center. This chiral center is bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl group.</p>
Naveglitazar	 <p>The chemical structure of Naveglitazar features a central benzene ring connected via a propyl chain to a second benzene ring. This second benzene ring is further linked via a propyl chain to a chiral center. This chiral center is bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl group.</p>
Ragaglitazar	 <p>The chemical structure of Ragaglitazar consists of a central benzene ring connected via a propyl chain to a second benzene ring. This second benzene ring is further linked via a propyl chain to a chiral center. This chiral center is bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl group.</p>
Farglitazar	 <p>The chemical structure of Farglitazar features a central benzene ring connected via a propyl chain to a second benzene ring. This second benzene ring is further linked via a propyl chain to a chiral center. This chiral center is bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl group.</p>
İmiglitazar	 <p>The chemical structure of İmiglitazar consists of a central benzene ring connected via a propyl chain to a second benzene ring. This second benzene ring is further linked via a propyl chain to a chiral center. This chiral center is bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl group.</p>
Aleglitazar	 <p>The chemical structure of Aleglitazar features a central benzene ring connected via a propyl chain to a second benzene ring. This second benzene ring is further linked via a propyl chain to a chiral center. This chiral center is bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl group.</p>

Muraglitazar:

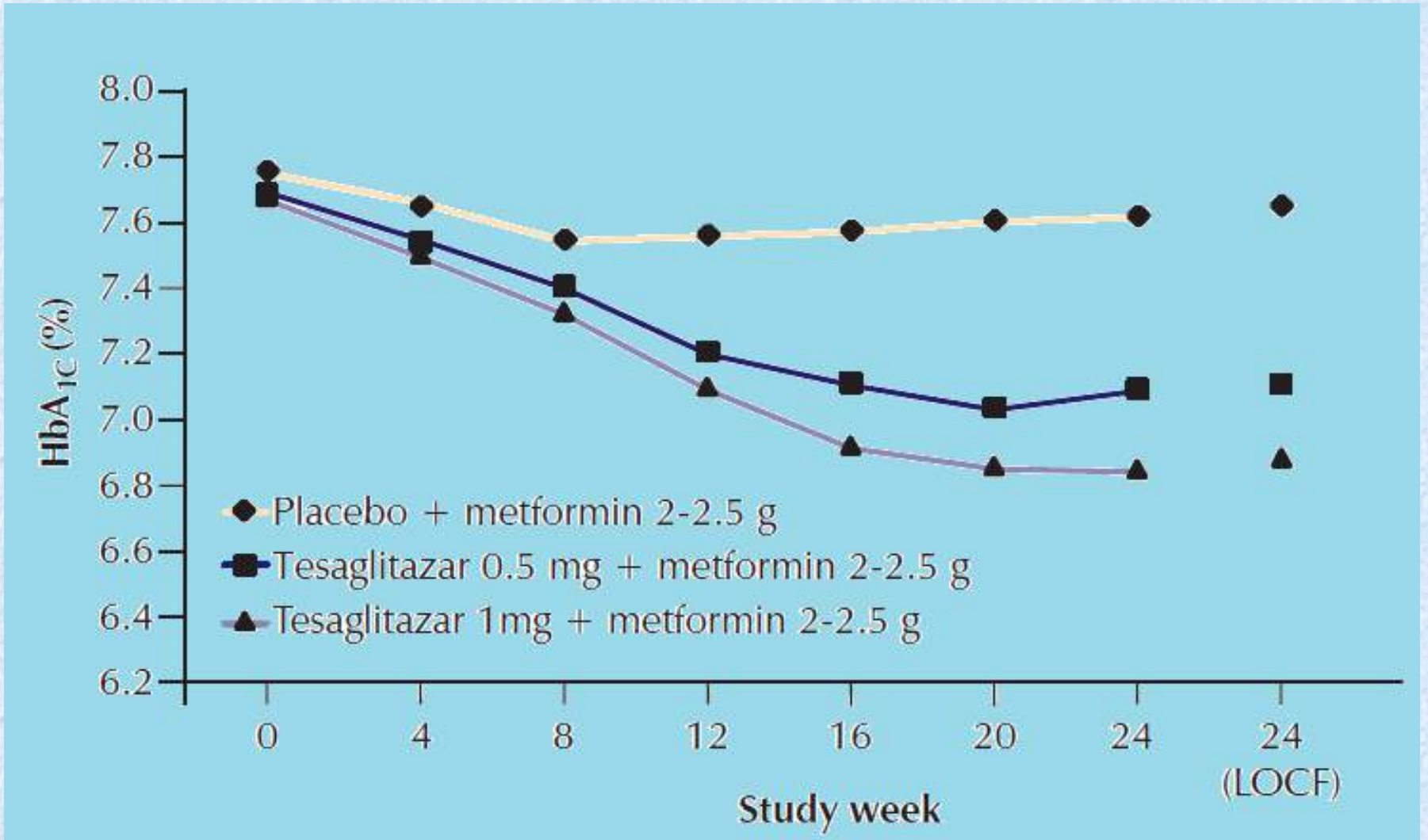
Tedavi almamış tip 2 DM'lu hastalarda etkinlik ve güvenilirliliğinin araştırıldığı çift kör, 24 haftalık, doz çalışması



Muraglitazar: İnsulin, C-peptid ve Kolesterol düzeylerine etkisi

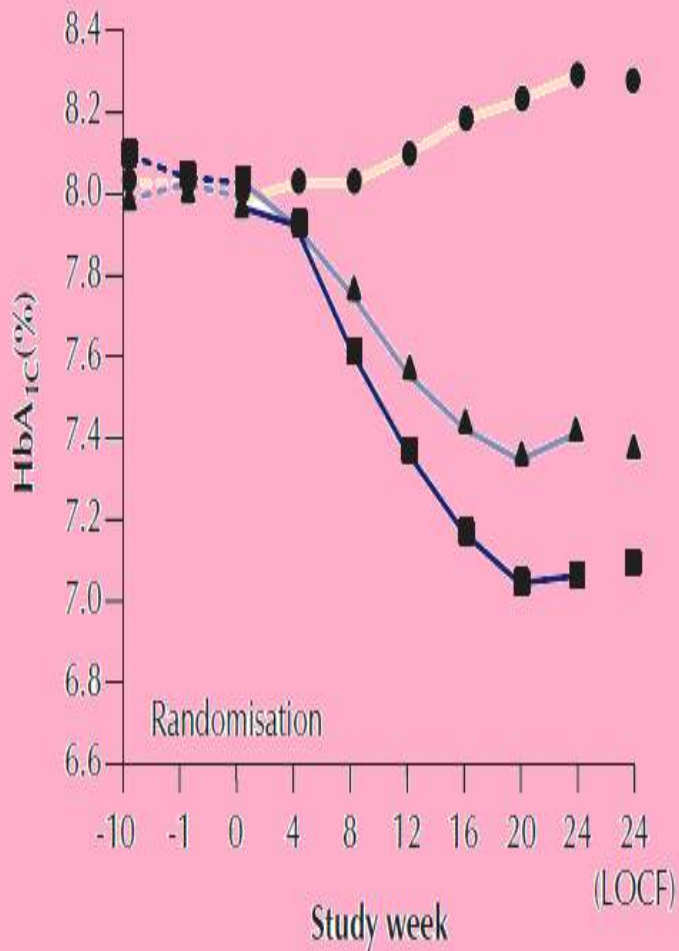
	Muraglitazar					Pioglitazone 15 mg n=251
	0.5 mg n=236	1.5 mg n=259	5 mg n=245	10 mg n=249	20 mg n=237	
Fasting plasma glucose, mg/dL (mmol/L)						
Patients, n	229	250	232	243	234	242
Baseline mean (SD)	184 (55)	180 (54)	182 (51)	185 (52)	185 (58)	193 (51)
Mean change from baseline (95% CI), mg/dL	-2 (-7, 3)	-20 (-25, -16)	-40 (-45, -36)	-57 (-61, -52)	-66 (-71, -61)	-22 (-27, -18)
Rank p-value vs. muraglitazar 0.5 mg	-	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	-
Fasting insulin, µU/mL (pmol/L)						
Patients, n	150	178	181	195	196	165
Baseline mean (SD)	13.1 (9.3)	15.3 (10.4)	14.2 (10.7)	14.0 (8.7)	13.5 (8.5)	15.3 (9.1)
Mean change from baseline (95% CI), µU/mL	-0.9 (-1.7, -0.04)	-1.0 (-1.8, -0.2)	-3.4 (-4.2, -2.6)	-5.1 (-5.8, -4.3)	-6.7 (-7.5, -6.0)	-0.8 (-1.8, 0.2)
Rank p-value vs. muraglitazar 0.5 mg	-	0.2891	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	-
Fasting C-peptide, ng/mL (nmol/L)						
Patients, n	151	182	179	195	196	166
Baseline mean (SD)	3.1 (1.4)	3.5 (1.5)	3.3 (1.4)	3.3 (1.8)	3.3 (1.5)	3.4 (1.5)
Mean change from baseline (95% CI), ng/mL	-0.4 (-0.6, -0.3)	-0.4 (-0.5, -0.2)	-0.9 (-1.0, -0.8)	-1.1 (-1.3, -1.0)	-1.5 (-1.6, -1.3)	-0.6 (-0.8, -0.5)
Rank P value vs. muraglitazar 0.5 mg	-	0.4228	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	-
	Muraglitazar					Pioglitazone 15 mg n=251
	0.5 mg n=236	1.5 mg n=259	5 mg n=245	10 mg n=249	20 mg n=237	
LDL-c, mg/dL (mmol/L)						
Patients, n	230	251	234	244	236	242
Baseline mean (SD)	124 (35)	123 (32)	122 (34)	126 (35)	124 (22)	127 (37)
Percentage change from baseline, % (SE)	3 (1)	-2 (1)	3 (1)	0 (1)	-7 (1)	3 (1)
95% CI relative to muraglitazar 0.5 mg	-	(-8, -1)	(-4, 4)	(-7, 0)	(-14, -7)	NA
Total cholesterol, mg/dL (mmol/L)						
Patients, n	230	252	234	244	236	244
Baseline mean (SD)	205 (40)	202 (39)	201 (39)	205 (42)	202 (40)	208 (39)
Percentage change from baseline, % (SE)	3 (1)	0 (1)	1 (1)	-2 (1)	-7 (1)	2 (1)
95% CI relative to muraglitazar 0.5 mg	-	(-5, 0)	(-4, 1)	(-6, -2)	(-11, -7)	NA

Metformin tedavisi altında glisemik regülasyon sağlanamayan Tip 2 DM'lu hastalarda Tesaglitazar'ın etkinliği

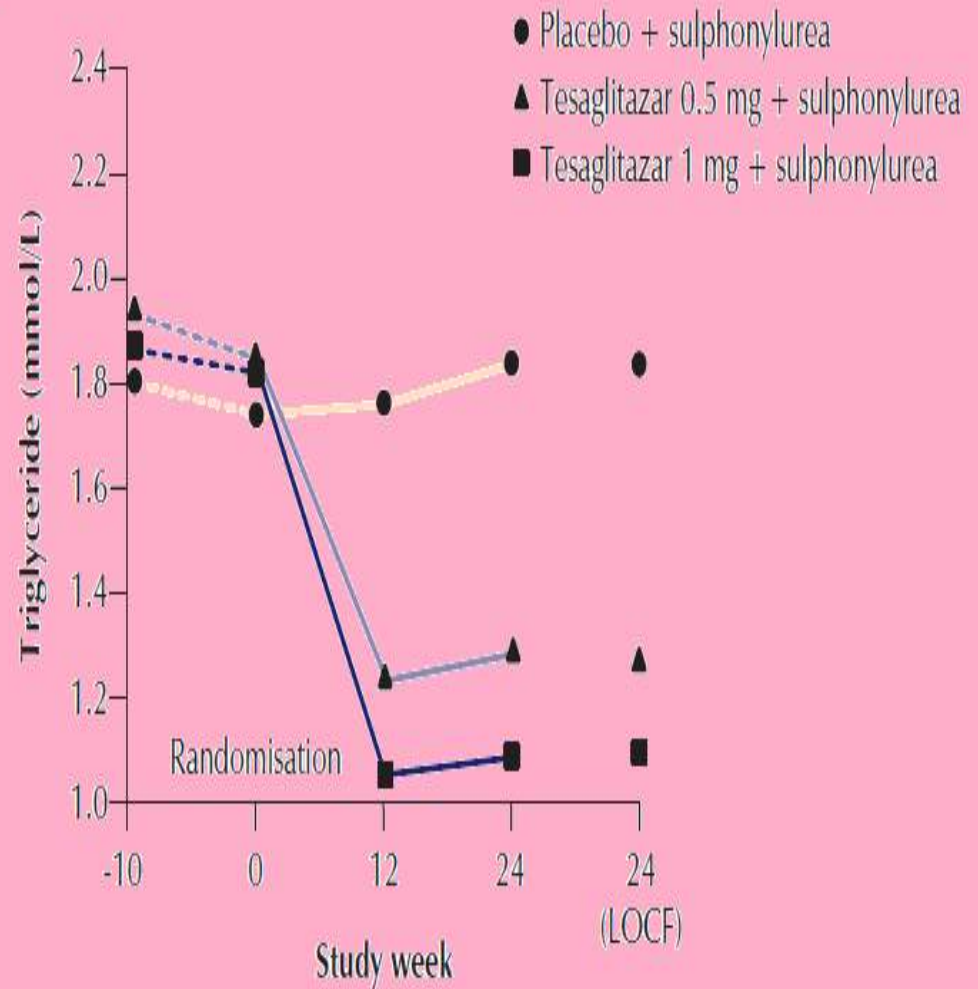


Tip 2 DM'lu hastalarda sülfonilüre tedavisine eklenen Tesaglitazar glukoz ve lipid profilini iyileştirir

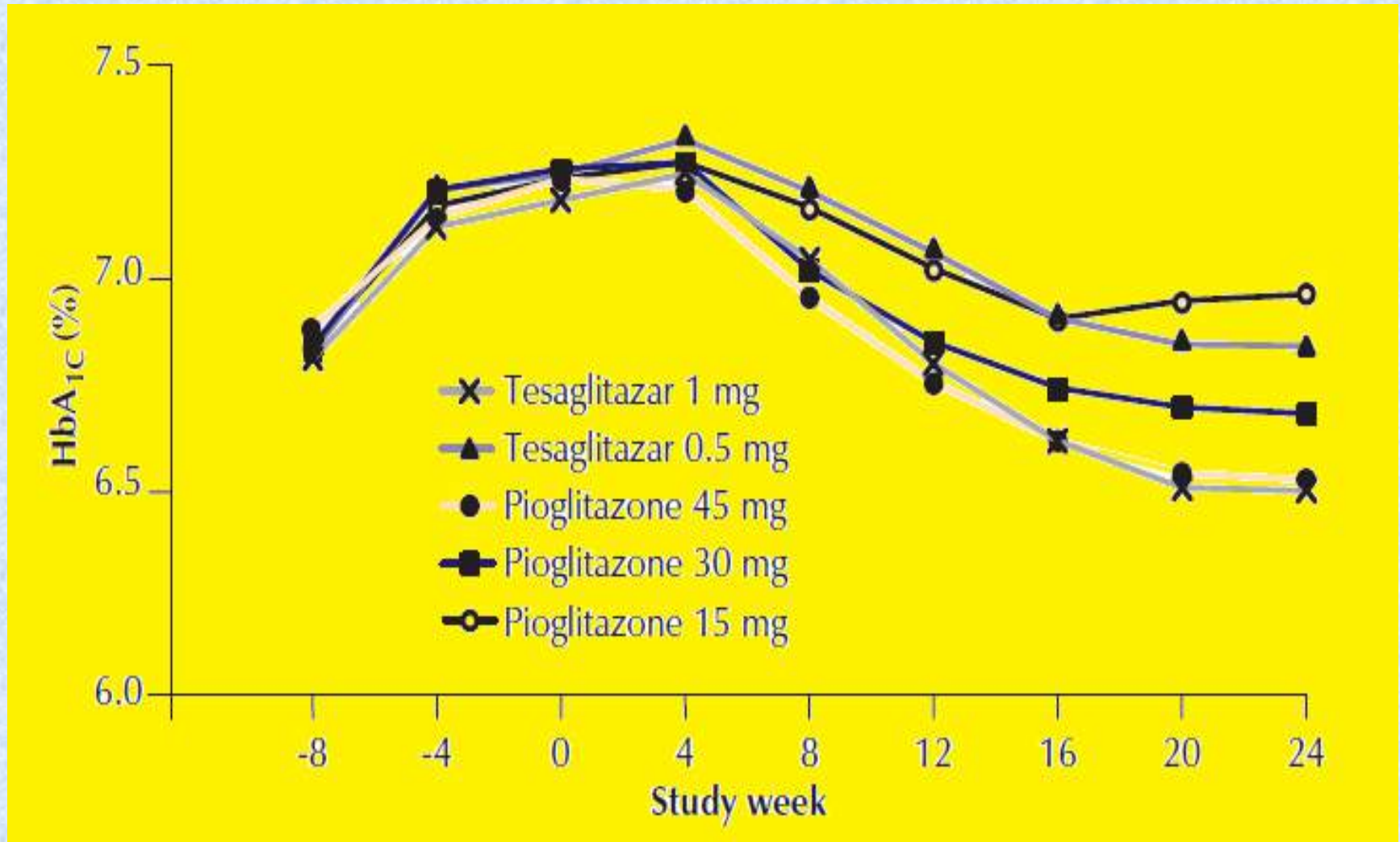
a



b



Tip 2 DM'lu hastalarda Tesaglitazar ve Pioglitazon tedavilerinin karşılaştırıldığı çift kör randomize çalışma



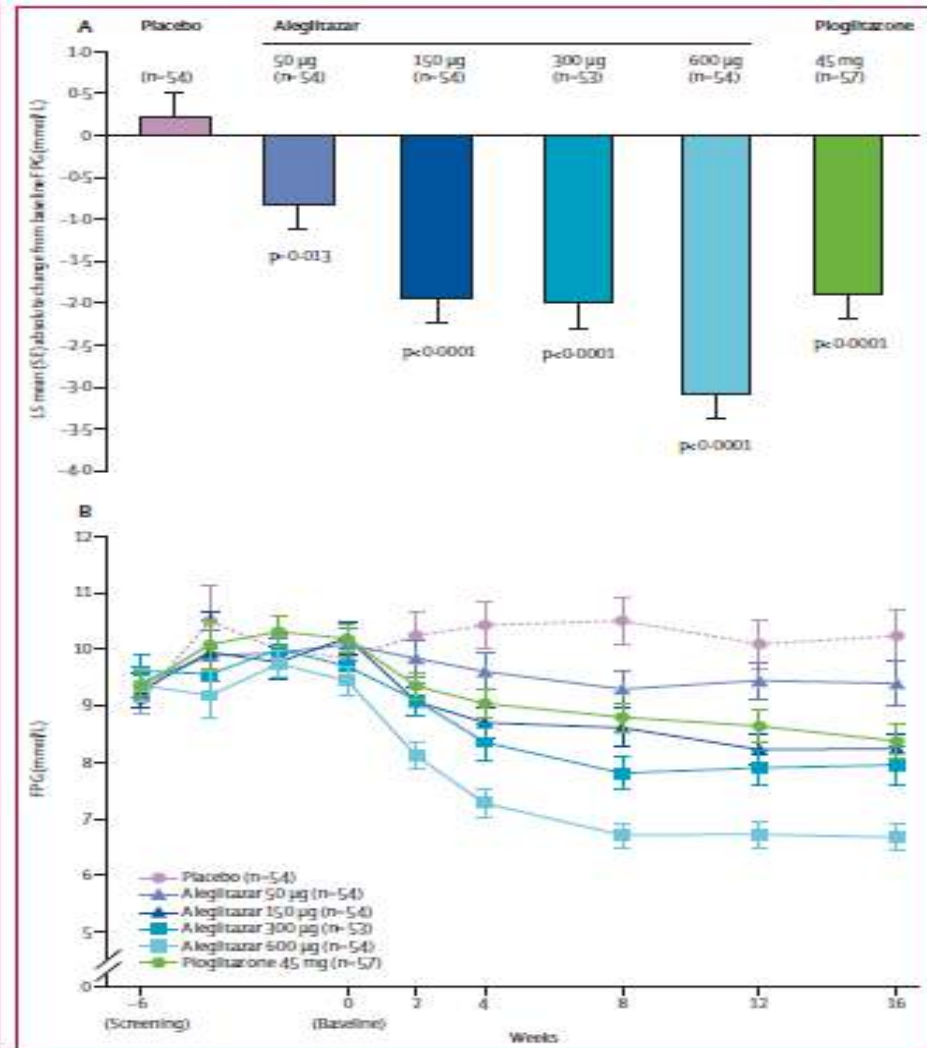
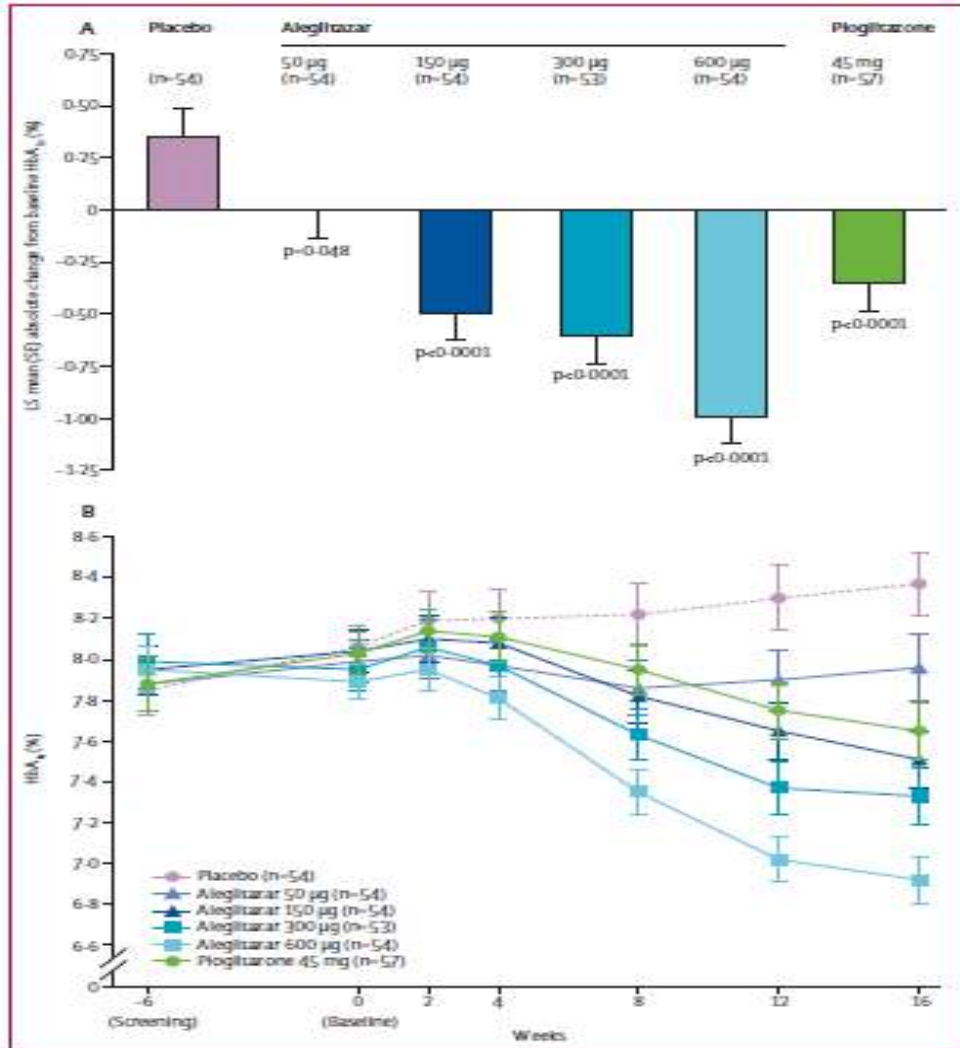
İnsulin tedavisi altında glisemik regülasyon sağlanamayan Tip 2 DM'lu hastalarda Tesaglitazar'ın etkinliği

Variable	Tesaglitazar 0.5 mg/day + insulin	Placebo + insulin
HbA_{1c}		
Baseline, % (SD)	8.47 (0.73)	8.38 (0.64)
Change from baseline*, % (95% CI)	-0.70 (-0.83, -0.57)	-0.04 (-0.17, 0.09)
Change vs. placebo, % (95% CI)	-0.66 (-0.85, -0.47)	-
p value†	<0.0001	-
FPG		
Baseline, mmol/L (SD)	9.24 (3.63)	8.91 (3.28)
Change from baseline ^a , mmol/L (95% CI)	-1.30 (-1.76, -0.84)	0.55 (0.10, 1.0)
Change vs. placebo, mmol/L (95% CI)	-1.85 (-2.50, -1.21)	-
p value	<0.0001	-
Insulin dose		
Baseline, units (SD)	81.57 (52.63)	83.57 (44.78)
Change from baseline, units (95% CI)	-4.73 (-7.47, -2.00)	0.07 (-2.63, 2.77)
Change vs. placebo, units (95% CI)	-4.80 (-8.64, -0.96)	-
p value	0.0144	-
TG		
Baseline, mmol/L (SD)	1.75 (1.20)	1.90 (1.29)
Change from baseline, % (95% CI)	-18.93 (-23.8, -13.75)	5.08 (-1.13, 11.69)
Change vs. placebo, % (95% CI)	-22.85 (-29.28, -15.84)	-
p value	<0.0001	-
HDL-C		
Baseline, mmol/L (SD)	1.20 (0.36)	1.18 (0.31)
Change from baseline, % (95% CI)	8.33 (5.84, 10.87)	-2.68 (-4.88, -0.43)
Change vs. placebo, % (95% CI)	11.31 (7.73, 15.00)	-
p value	<0.001	-
Non-HDL-C		
Baseline, mmol/L (SD)	3.74 (1.15)	3.77 (1.11)
Change from baseline, % (95% CI)	-5.86 (-9.33, -2.26)	-0.14 (-3.76, 3.61)
Change vs. placebo, % (95% CI)	-5.73 (-10.56, -0.63)	-
p value	0.028	-
TC		
Baseline, mmol/L (SD)	4.94 (1.21)	4.95 (1.11)
Change from baseline, % (95% CI)	-1.70 (-4.16, 0.82)	-0.42 (-2.88, 2.10)
Change vs. placebo, % (95% CI)	-1.28 (-4.73, 2.29)	-
p value	0.47	-
LDL-C		
Baseline, mmol/L (SD)	2.94 (1.02)	2.90 (0.97)
Change from baseline, % (95% CI)	0.35 (-3.19, 4.02)	-2.12 (-5.51, 1.39)
Change vs. placebo, % (95% CI)	2.52 (-2.51, 7.81)	-
p value	0.33	-

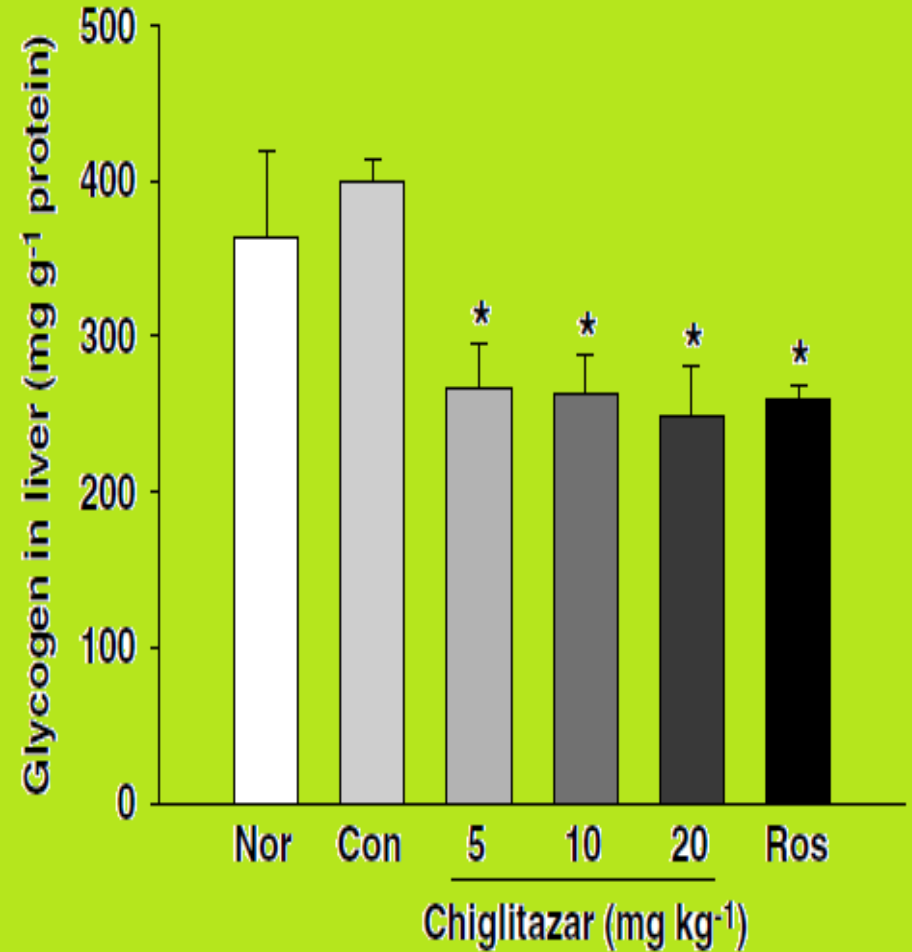
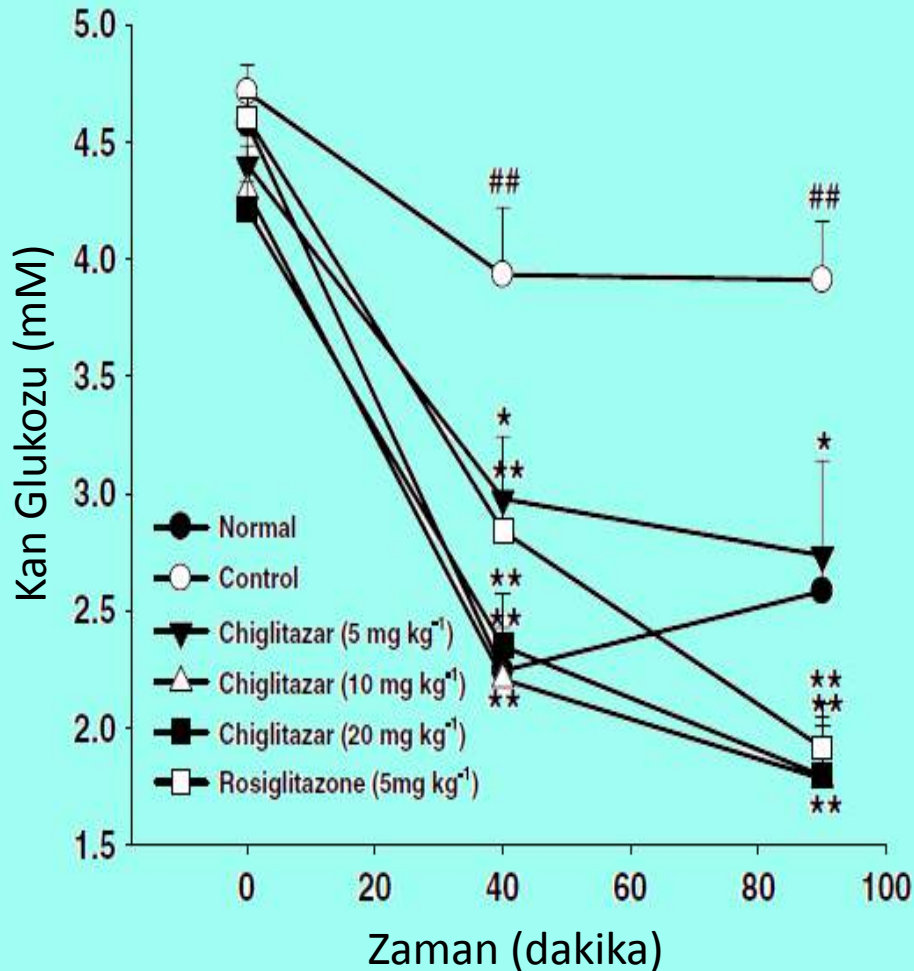
Diyabetik Dislipidemide Saroglitazar'ın Etkinliği

<i>Laboratory parameter</i>	<i>Saroglitazar 2 mg (n= 86)</i>	<i>Saroglitazar 4 mg (n=86)</i>	<i>Placebo (n=94)</i>
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	-29.2±2.25 ^a -51.4±3.59 ^{ab}	-32.5±2.25 ^a -57.7±3.58 ^{ab}	-20.1±2.15 -38.6±3.43 ^b
LDL-cholesterol (direct method) (mg/dL)	-27.5±2.31 -40.1±3.01 ^b	-31.3±2.31 ^a -45.5±3.00 ^b	-22.9±2.22 -35.6±2.88 ^b
VLDL cholesterol (mg/dL)	-39.6±3.71 ^a -23.3±2.03 ^{ab}	-46.0±3.70 ^a -27.2±2.02 ^{ab}	-24.5±3.54 -15.0±1.94 ^b
Total cholesterol (mg/dL)	-22.6±1.75 ^a -48.7±3.54 ^b	-26.1±1.74 ^a -56.4±3.53 ^{ab}	-17.7±1.66 -40.3±3.38 ^b
Apolipoprotein B (mg/dL)	-27.4±2.17 -29.9±2.11 ^b	-32.0±2.15 ^a -34.3±2.09 ^{ab}	-22.9±2.06 -25.6±2.00 ^b
HDL-cholesterol (mg/dL)	9.5±2.36 ^a 2.5±0.89 ^{ab}	7.6±2.36 ^a 1.3±0.89 ^a	-0.7±2.26 -1.6±0.85
Fasting plasma glucose (mg/dL)	-9.5±4.85 ^a -23.6±7.92 ^{ab}	-4.7±4.85 -25.4±7.92 ^{ab}	4.7±4.64 -2.0±7.58

SYNCHRONY Çalışması: Aleglitazar Etkinlik ve Güvenilirlik Çalışması

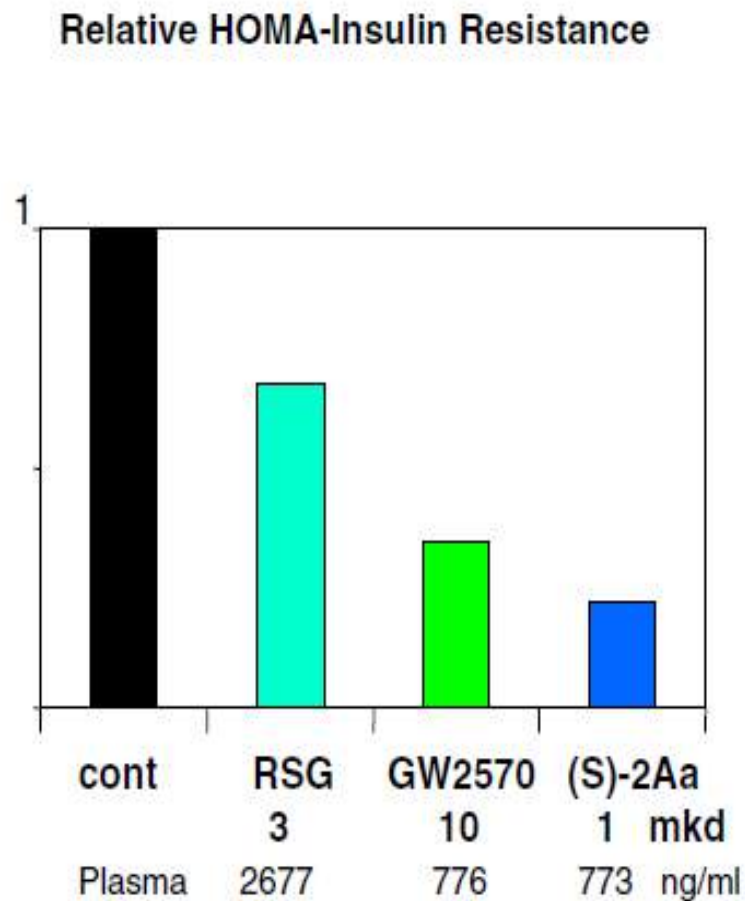
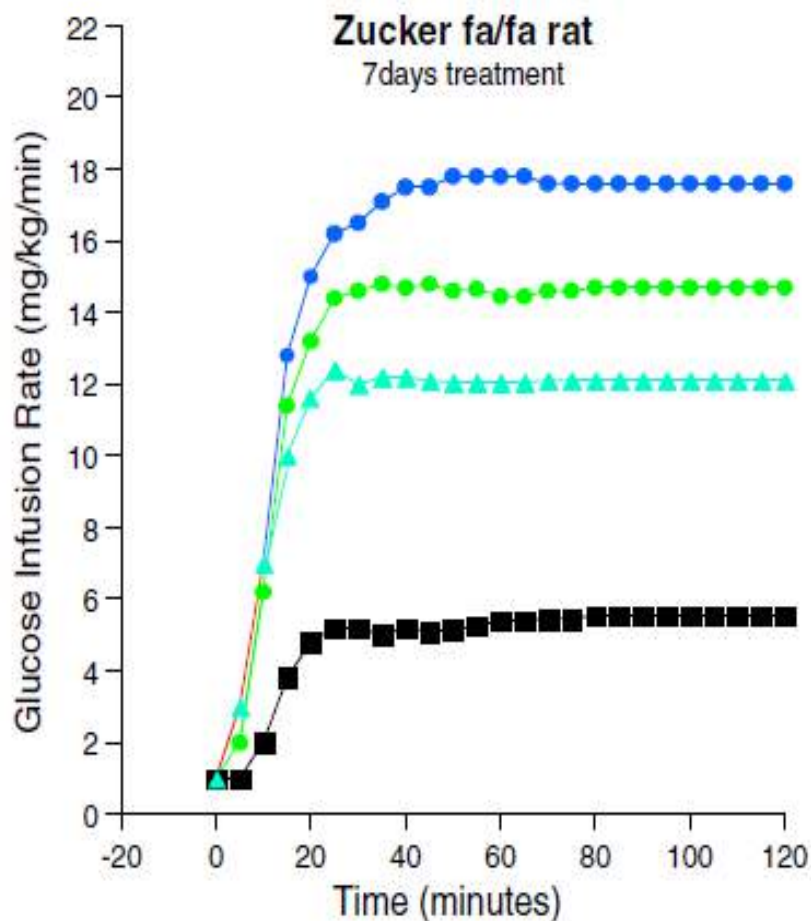


Chiglitazar: Kan Glukozu ve Karaciğer Glukojenine etkisi



Roziglitazon-Farglitazar-(S)2Aa

İnsulin Direncine Etkilerinin Karşılaştırılması



Dual PPAR agonistleri ve temel etkileri

Dual PPAR Modölatörleri	Endikasyon	Doz	Etki	Uyarılar
1. PPAR α/γ				
Tesaglitazar	Hiperlipidemi	0.5 mg/gün	Plazma trigliseridlerini azaltır, HDL'i artırır, kas hücreleri ve hepatositlerde yağ asidi alımını ve yakılmasını uyarır, organ yağlanmasını azaltır	26 Mayıs 2006'da Astra Zeneca tarafında durduruldu
Muraglitazar		5 mg/gün		18 Mayıs 2006'da Bristol-Myers Squibb tarafından durduruldu
Ragaglitazar		1 mg/gün		2006'da NovoNordisk tarafından durduruldu
Imiglitazar				20 Aralık 2004'te Takeda tarafından askıya alındı
Aleglitazar	Tip 2 diabetes mellitus	Faz II		
2. PPAR α/δ				
Bileşik T9 13659	Hiperlipidemi			Tularik tarafından geliştirilmeye çalışılıyor
3. PPAR δ/γ				
Propiyonik asit deriveleri	Tip 2 diabetes mellitus, hiperlipidemi			Eli Lilly tarafından geliştirilen yeni bileşik

Pan PPAR Agonistleri ve temel etkileri

Pan PPAR modölatörleri	Endikasyon	Doz	Etki	Uyarılar
Benzafibrate	Tip 2 diabetes mellitus, hiperlipidemi, ateroskleroz		HDL'yi artırır, trigliserid ve glukoz düzeylerini düşürür, insulin duyarlılığını iyileştirir	Boehringer Manheim, GmgH/Chong Kun ve Dang Pharma tarafından pazarlandı
Chiglitazar	Tip 2 diabetes mellitus			Shenzhen Chipscreen Biosciences tarafından faz II çalışmaları sürdürülmekte
Netoglitazone	Obezite			Mitsubishi Pharma/ Perlegen Sciences tarafından faz II çalışmaları sunuldu

mTOT modölatörleri

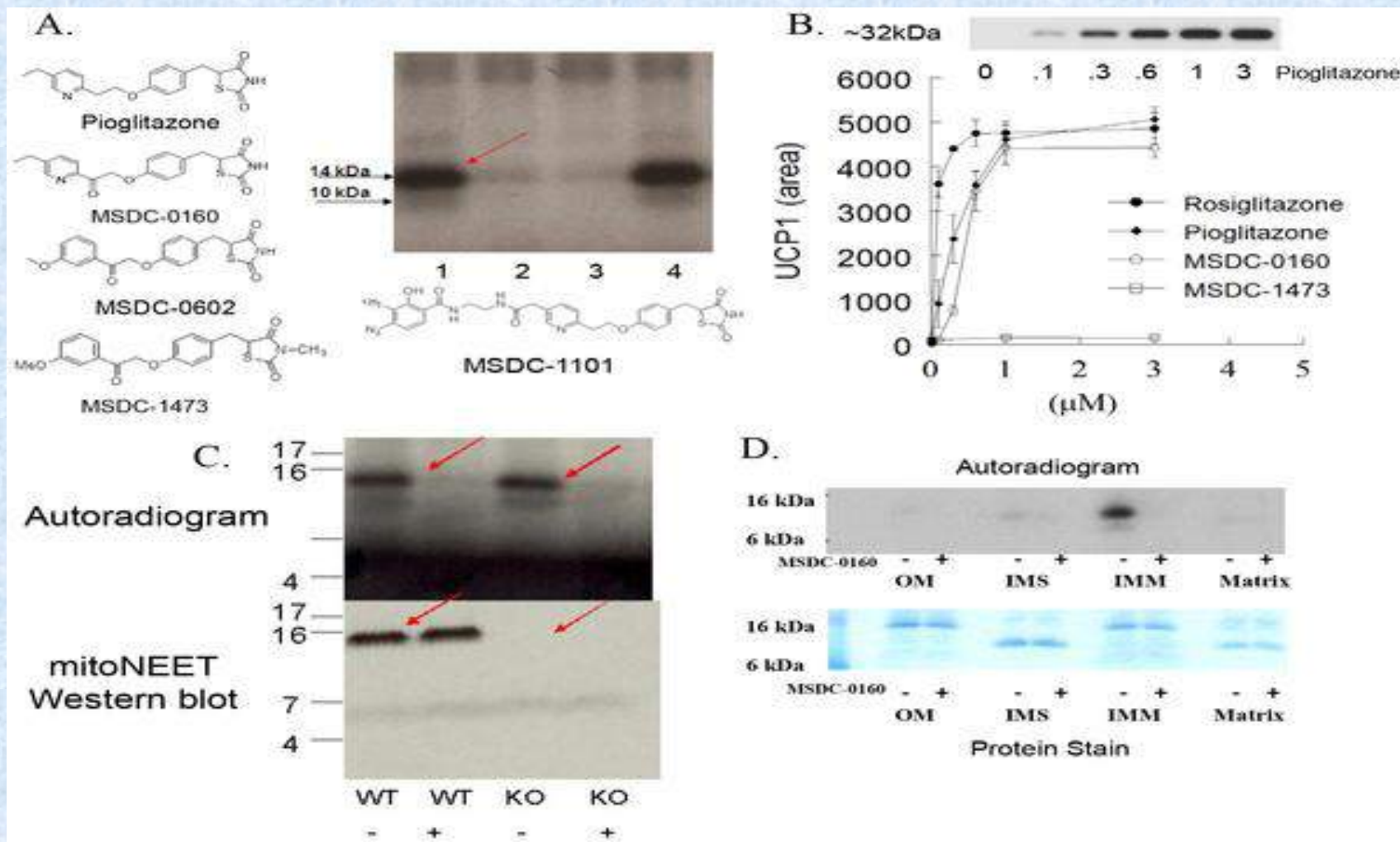
'mitochondrial target of thiazolidinediones'

- PPAR γ aktivasyonuna bağlı yan etlileri ortadan kaldırmak için geliştirilmekte olan glitazonlar.
- Glitazonlarla insulin duyarlılığında iyileşmenin PPAR γ 'dan bağımsız mekanizmalarla sağlandığı gösterilmiştir¹.
- Daha çok piruvat metabolizmasını düzenleyen mitokondrial hedefin modölasyonu ile oksidatif metabolizmanın kontrolu bu etkide rol oynar².
- Primer olarak bu mekanizma üzerinden etki gösteren insulin duyarlılaştırıcılar mTOT modölatörleri olarak adlandırılırlar (Örn: MSDC0160 ve MSDC0602).
- Bunlar PPAR γ agonistlerinin yan etkilerini oluşturmazlar.

1-Chen Z, J Biol Chem, 287:23537–48, 2012.

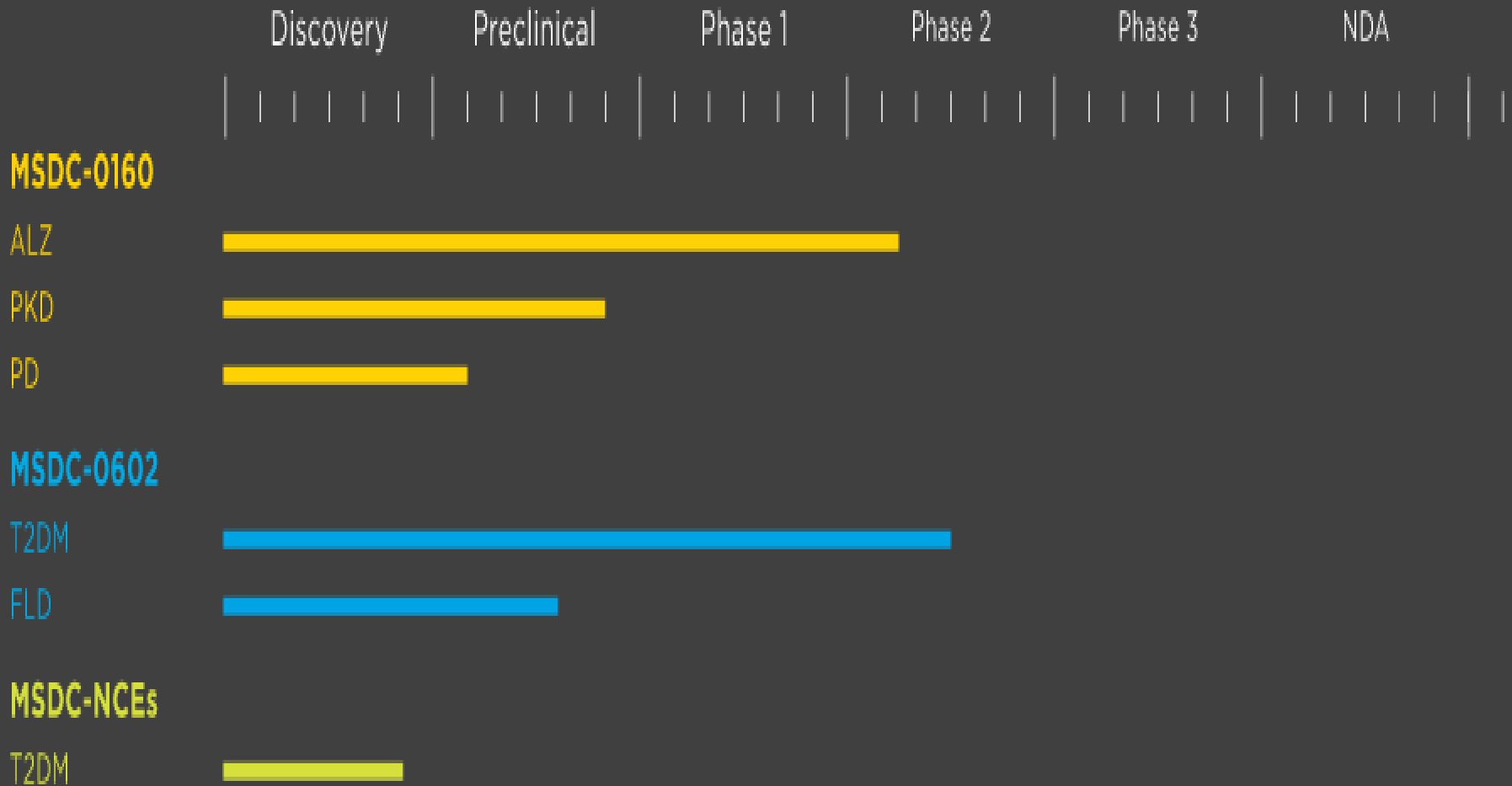
2-Colca JR, PLoS ONE.

Figure 1. Selective crosslinking with photo affinity probe.

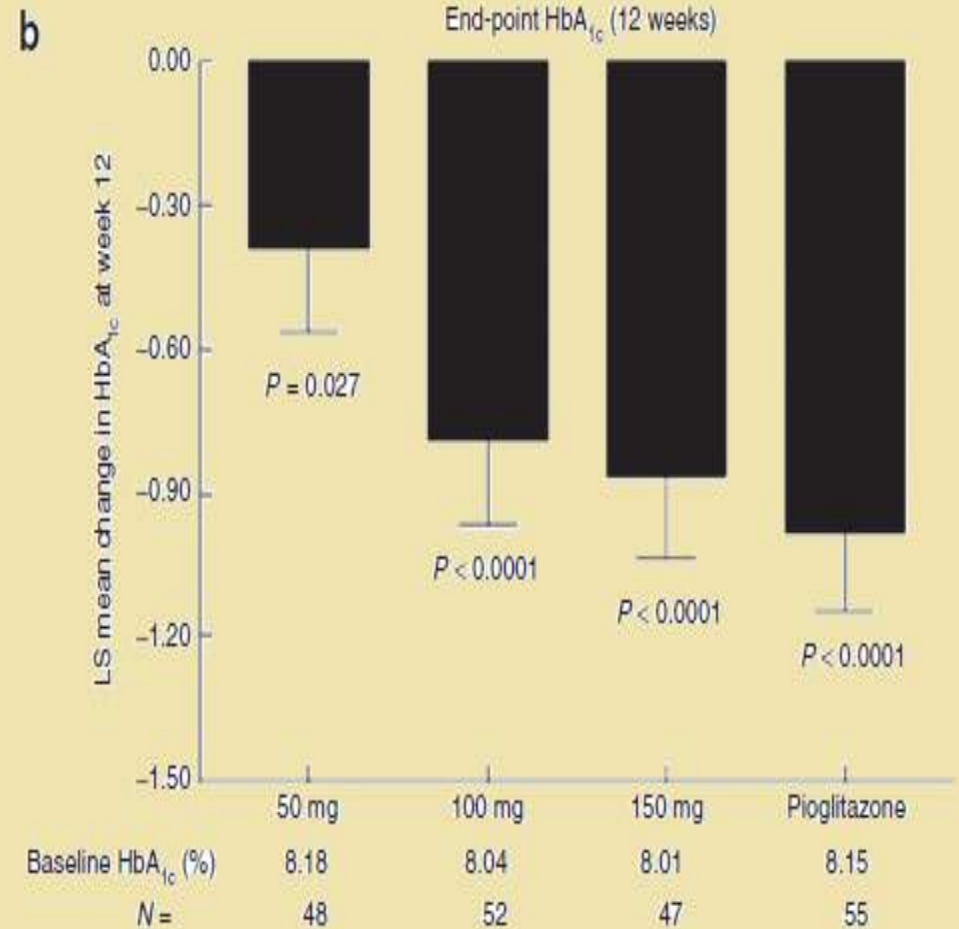
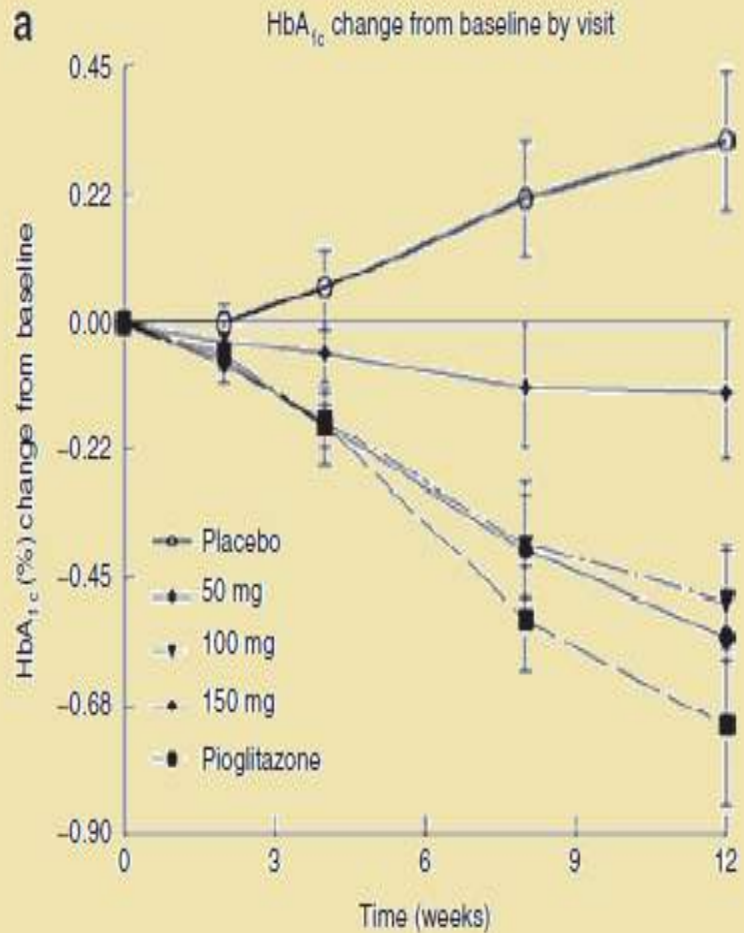


Colca JR, McDonald WG, Cavey GS, Cole SL, et al. (2013) Identification of a Mitochondrial Target of Thiazolidinedione Insulin Sensitizers (mTOT)—Relationship to Newly Identified Mitochondrial Pyruvate Carrier Proteins. *PLoS ONE* 8(5): e61551. doi:10.1371/journal.pone.0061551 <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0061551>

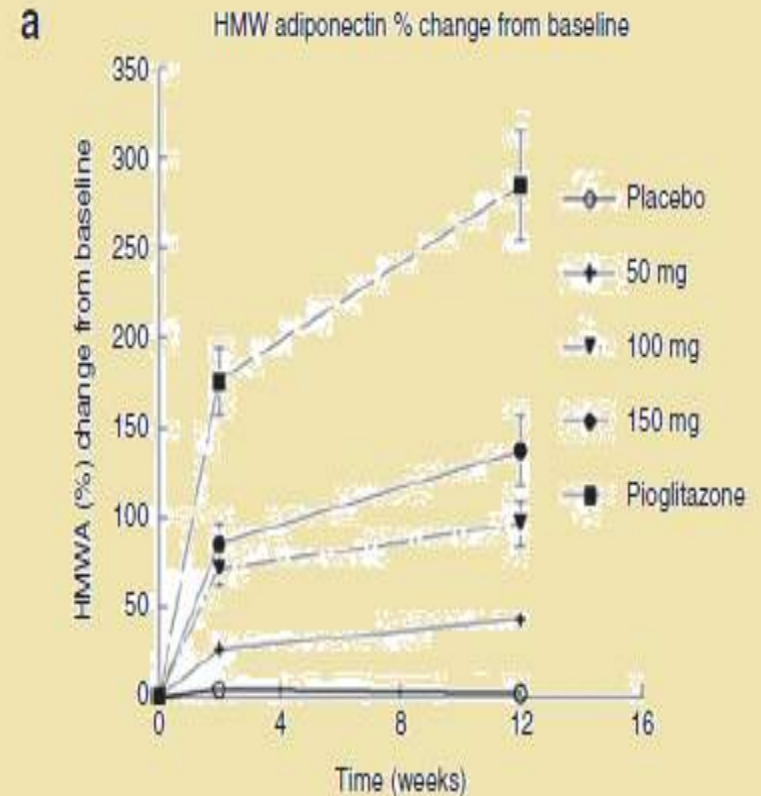
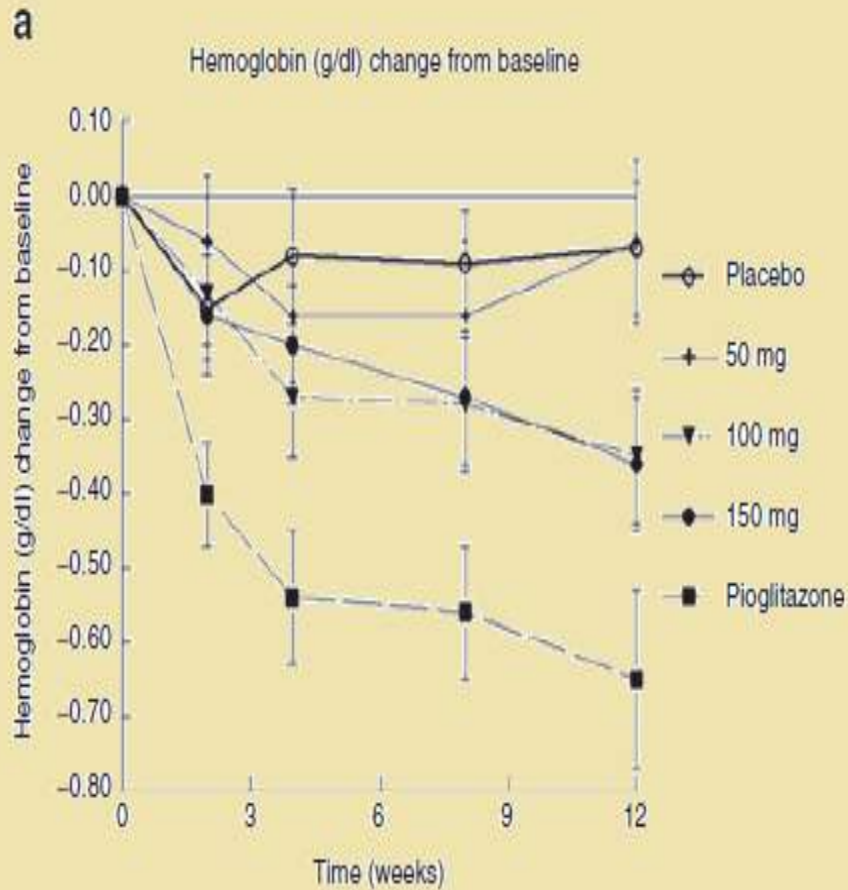
mTOT modölatörleriyle yapılmakta olan çalışmalar



MSDC0160'ın Pioglitazon ile karşılaştırılması

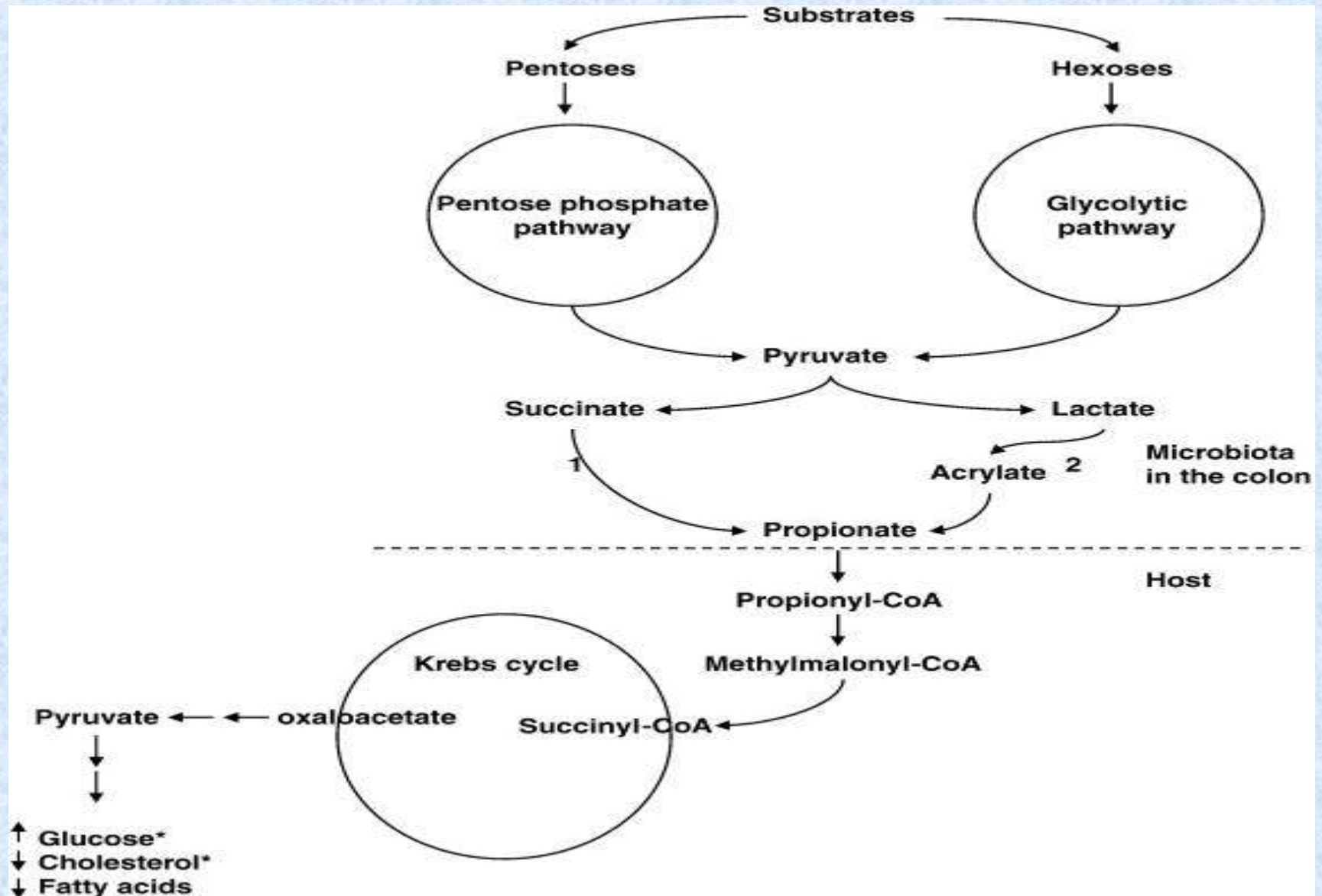


MSDC0160'ın Pioglitazon ile karşılaştırılması



b

Propiyonik asit deriveleri



Propiyonik asit etki mekanizması

- PA, kolon mikroorganizmalarının sindirilmemiş gıdayı fermente etmeleri sırasında oluşur¹.
- Barsak epitelini geçerek visseral yağ dokusu ve karaciğerden serbest yağ asiti üretimi ve salınımını azaltır^{2,3}.
- Bu, inflamasyonun inhibisyonunu ve insulin direncinin azalmasını sağlayabilir⁴.
- PA visseral yağ dokusu ve karaciğerde birçok hormonal üretimi etkileyerek metabolik etki gösterirken, vagus ve splanknik sinirler aracılığıyla nöronal yolağı kullanarak gıda alınımını da azaltır⁵.

1- Van den Brink GR, Clin Diagn Lab Immunol, 9:182–183, 2002

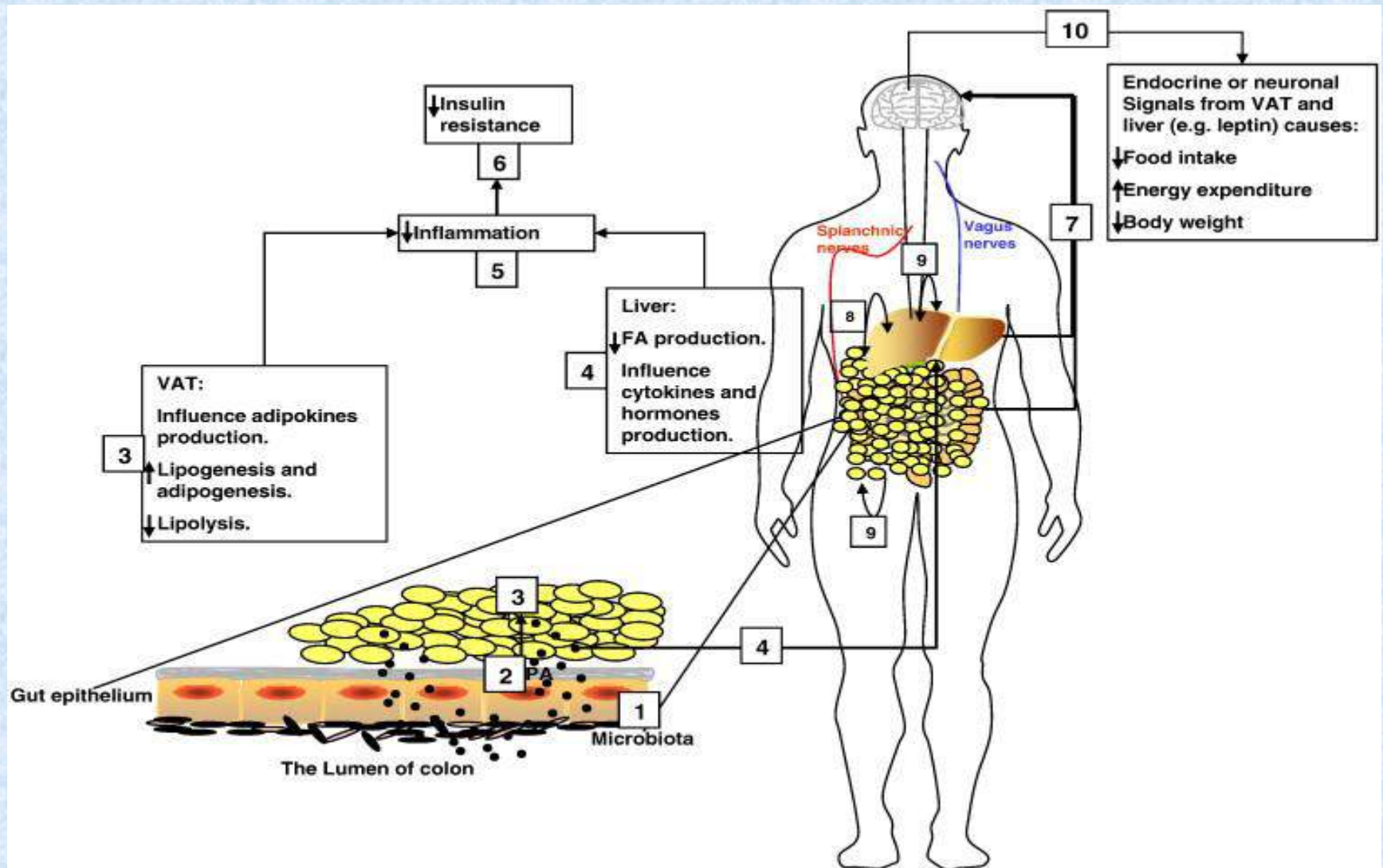
2- Weyens G, Plant Biotechnol J, 2:321-7, 2004

3-Peppelenbosch MP, Br J Nutr, 101:2-4, 2009

4-Venema K, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 13:432-8, 2010

5-Cani PD, Diabetes, 55:1484-90, 2006

Propiyonik asit etki mekanizması



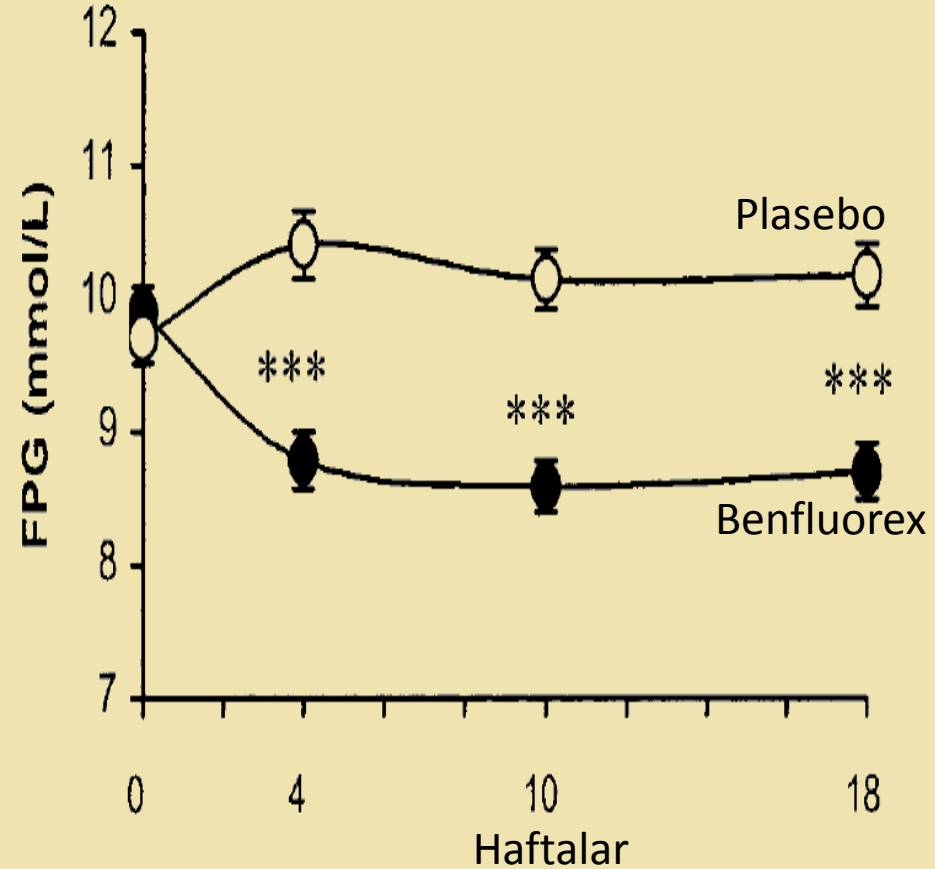
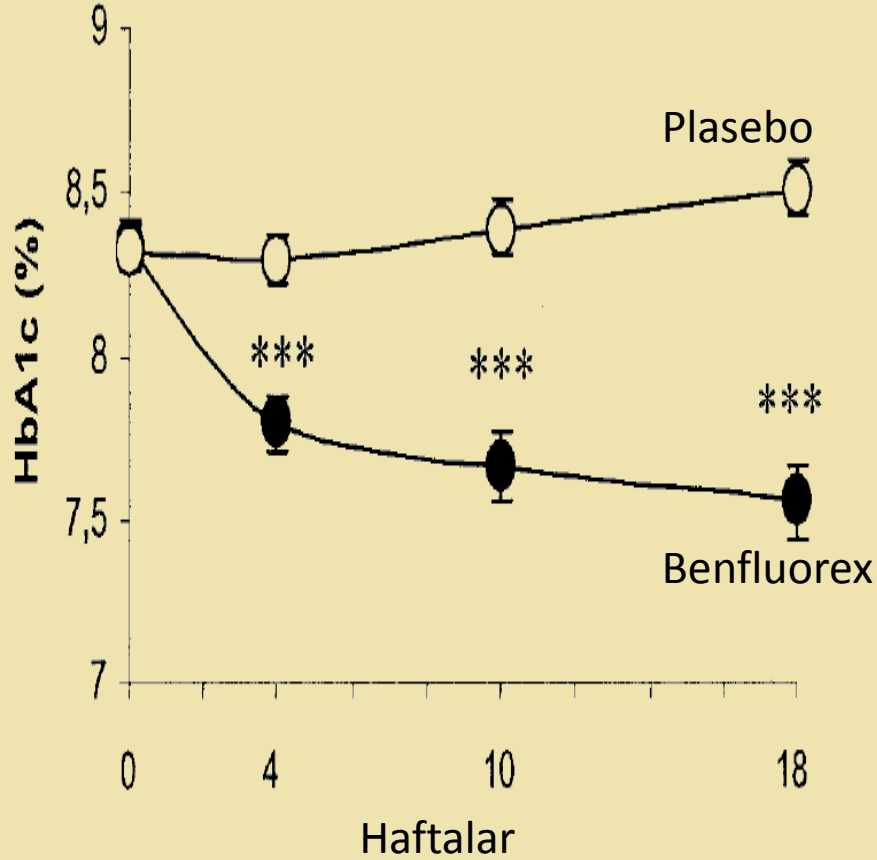
Benfluorex

- Bir SSRI türevidir.
- HNF4 α üzerinden etki gösterdiği bildirilmektedir.
- İnsulin duyarlılığını artırır, hepatik glukoz üretimini azaltır ve iskelet kasında aerobik glukoz utilizasyonunu iyileştirir^{1,2}.
- Hem glukoz hem de yağ asidi metabolizmasıyla ilişkili enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunu etkileyerek glukoneogenezi azaltır.
- Metforminden farklı olarak glukoneogenezi azaltıcı etkisi β -oksidasyonu inhibe etmesine bağlıdır¹.
- Ciddi kardiyak valvülopati nedeniyle pazardan çekilmiş bir ajan.

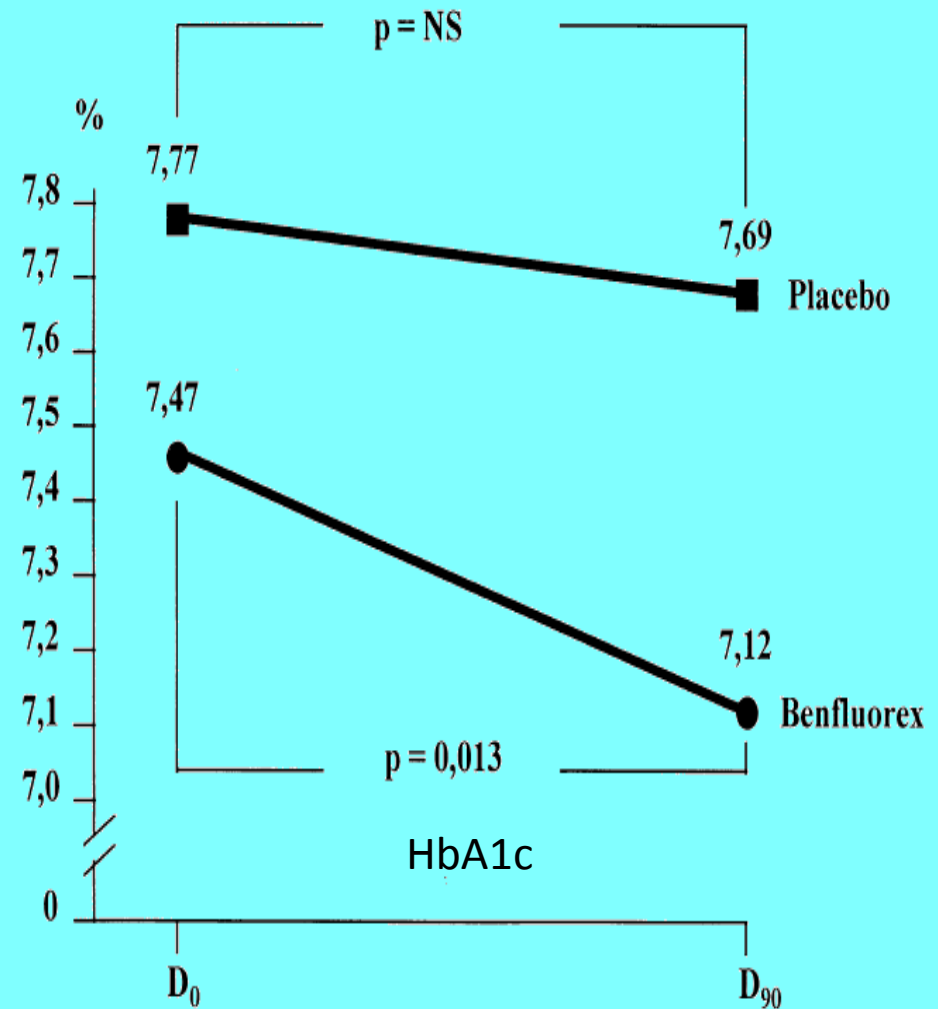
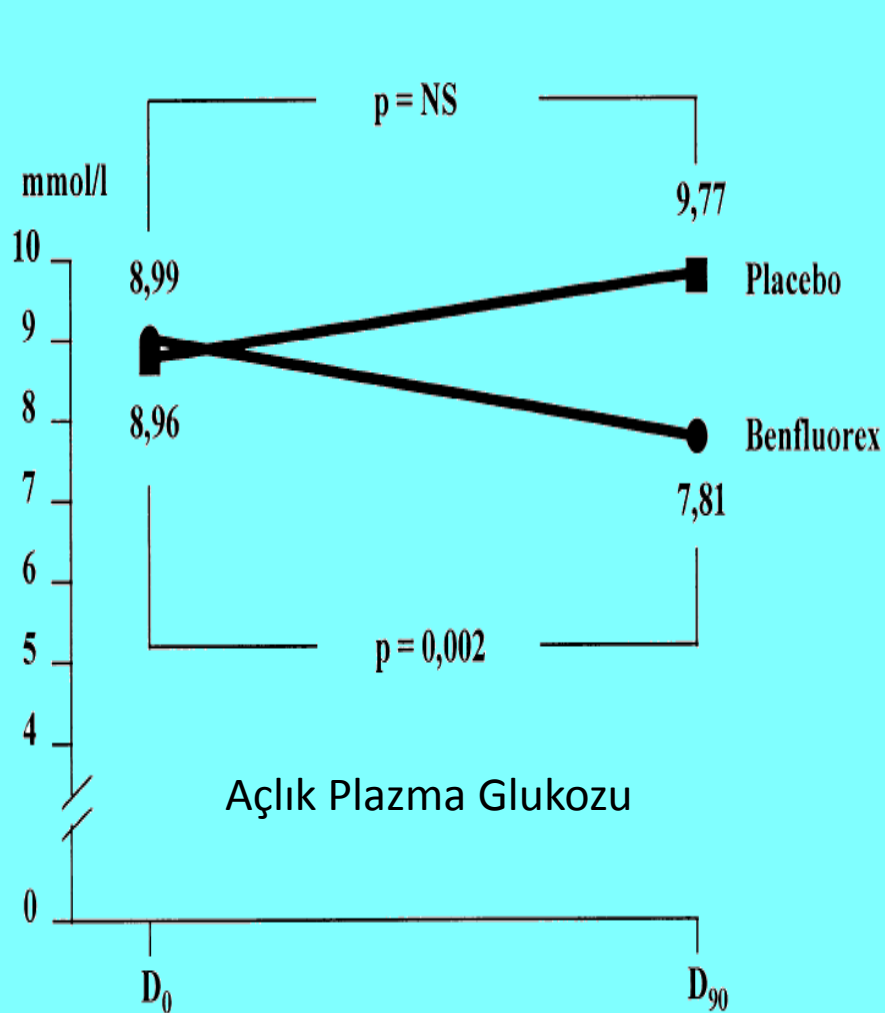
1-Kohl C, *Diabetes*, 51:2363–2368, 2002

2-Riccio A, *Diabetes Metab Rev* 9 (Suppl. 1): 19S–27S, 1993

Tip 2 DM'ta Sulfonilüre ile kombine Benfluorex tedavisinin etkinliği



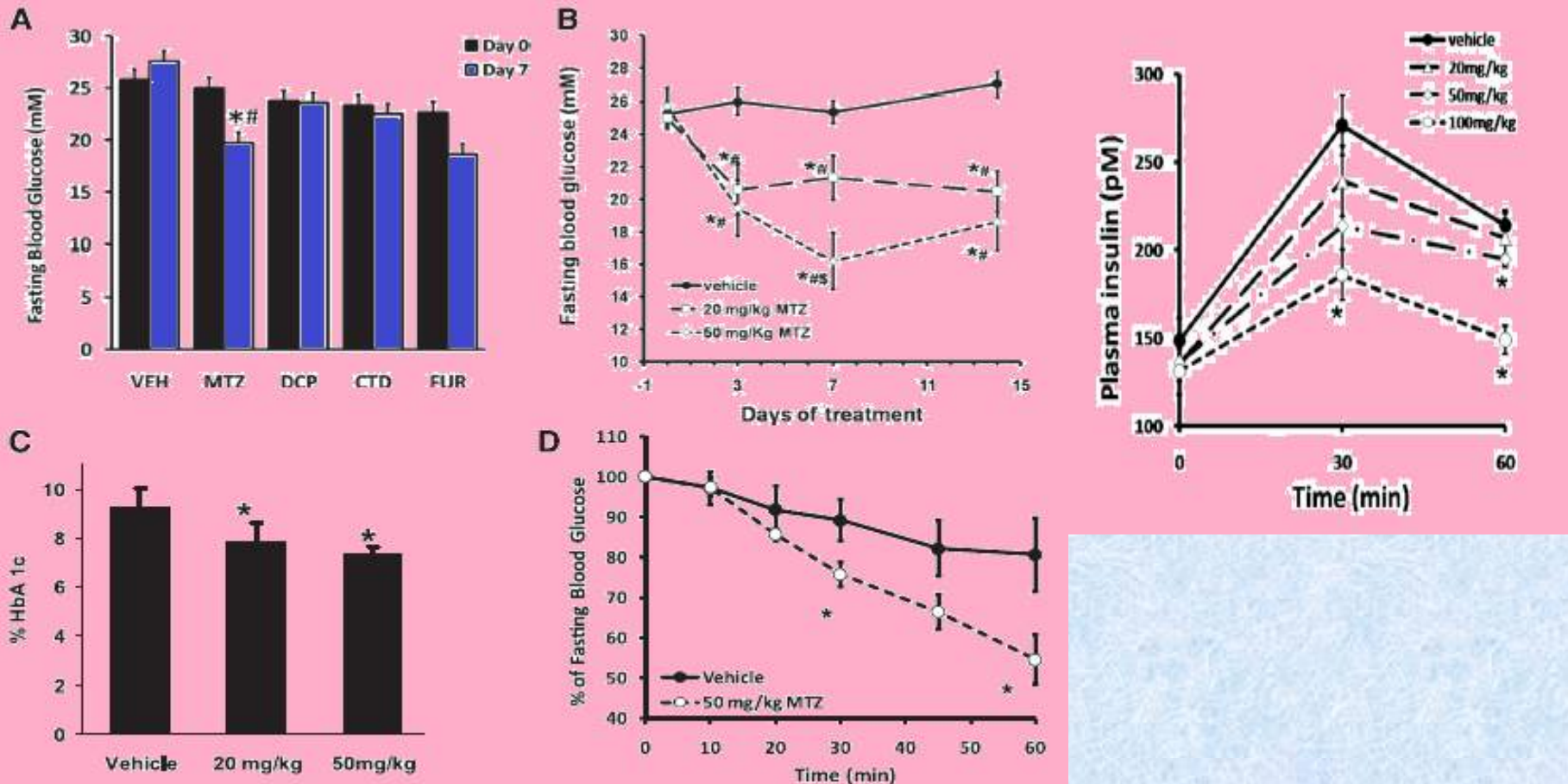
Obez tip 2 diyabetiklerde Metformin ile Benfluorex kombinasyonunun glisemik kontrola etkisi



Methazolamide Is a New Hepatic Insulin Sensitizer That Lowers Blood Glucose In Vivo

Nicky Konstantopoulos,¹ Juan C. Molero,¹ Sean L. McGee,¹ Briana Spolding,¹ Tim Connor,¹ Melissa de Vries,¹ Stephen Wanyonyi,¹ Richard Fahey,¹ Shona Morrison,¹ Courtney Swinton,¹ Sharon Jones,¹ Adrian Cooper,¹ Lucia Garcia-Guerra,¹ Victoria C. Foletta,¹ Guy Krippner,² Sofianos Andrikopoulos,³ and Ken R. Walder¹

Methazolamid= Glokom tedavisinde kullanılan bir “karbonik anhidraz inhibitörü”



Dopamin ve İnsulin Direnci İlişkisi

- Omurgalılarda vücut yağ depolanması ve insulin etkisi sirkadiyen nöroendokrin dalgalanmaların geçici etkileşimi tarafından kontrol edilir.
- Çoğu omurgalı, gıdanın az olduğu kıtlık, göç ve kış mevsimi dönemlerinde obezite ve insulin direnci geliştirirler¹.
- İnsulin direnci safhasına geçişte bazal lipolitik aktivite artar, periferal dokuda glukoz utilizasyonu azalırken yağ asidi oksidasyonu dominant hale gelir.
- Gıdanın sınırlı olduğu uzun kış dönemlerinde santral sinir sistemi için gerekli glukoz hepatik glukoz üretimi ve glukoneogenezin artışı ile sağlanır^{1,2}.
- Bu şekilde hayatta kalmak mümkün olur.
- Mevsim sonunda hayvanlar tekrar insulin duyarlı/glukoz toleran faza geri döner ve zayıflarlar.
- Azalmış dopaminerjik ve artmış serotonerjik aktivitenin bu dönemsel obezite ve insulin direnci fenotipinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır³.

1-Cincotta AH, İnsulin Resistance Syndrome, pp.271-312, 2002

2-Holt RI, Diabetes Obes Metab, 12:1048-57, 2010

3-Meier CA, Diabetes Rev, 4:464-87, 1996

Bromokriptin

- İlk kez göç eden kuşlarda mevsimsel insulin direnci geliştiği ve bunda dopaminin rolü olduğunun anlaşılması ile gündeme gelmiştir¹.
- Azalmış hipotalamik dopaminerjik tonus, insulin direnci patogenezinde rol oynayabilir.
- Dopaminerjik nörotransmisyonun artışı ile hipotalamus yeniden ayarlanmakta ve insulin duyarlılığı artmaktadır².
- Dolayısıyla dopamin agonistlerinin potansiyel olarak insulin direncini ve hepatik glukoz üretimini azaltıcı etkiye sahip olmaları beklenmektedir².
- Dopaminerjik aktivite gıda alımı ve enerji tüketimi ile de ilişkili olduğundan dopamin agonistlerinin bu açıdan da hiperglisemiye azaltıcıları düşünülmektedir³.

1-Mahajan R, Indian J Pharmacol, 41(4):197-98, 2009

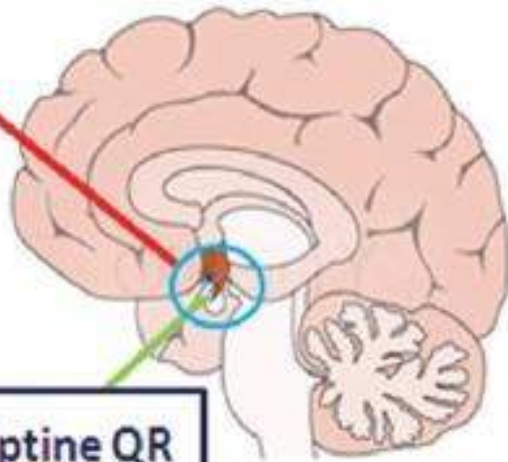
2-Musil BA, JPSW, 18, 2010

3-Kok P, Am J Physiol Endocrinol Metab, 291:1038-43, 2006

↓ Dopaminergic activity in morning
↑ Sympathetic activity
↑ Serotonergic activity



↑ Hepatic glucose output
↑ Insulin resistance
↑ FFA
↑ Triglycerides



Bromocriptine QR

↑ Dopaminergic activity in morning
↓ Sympathetic activity
↓ Serotonergic activity



↓ Hepatic glucose output
↓ Insulin resistance
↓ FFA
↓ Triglycerides

Improved Glucose tolerance



Tip 2 DM'da Dopamin Etkisi

- Zayıf, normal glukoz toleransına sahip, insulin duyarlı insanlarda plazma prolaktin düzeyleri gece, uykuda doruk noktaya çıkar.
- Obez, insulin dirençli kişilerde ise gün boyu plazma prolaktin düzeyleri iki kat daha yüksektir ki bu azalmış dopaminerjik tonusu göstermektedir¹.
- Tip 2 diyabetik bireylerde tan vakti dopaminerjik tonusun azaldığı, bunun da sempatik aktivitenin artışına yol açtığına inanılmaktadır².

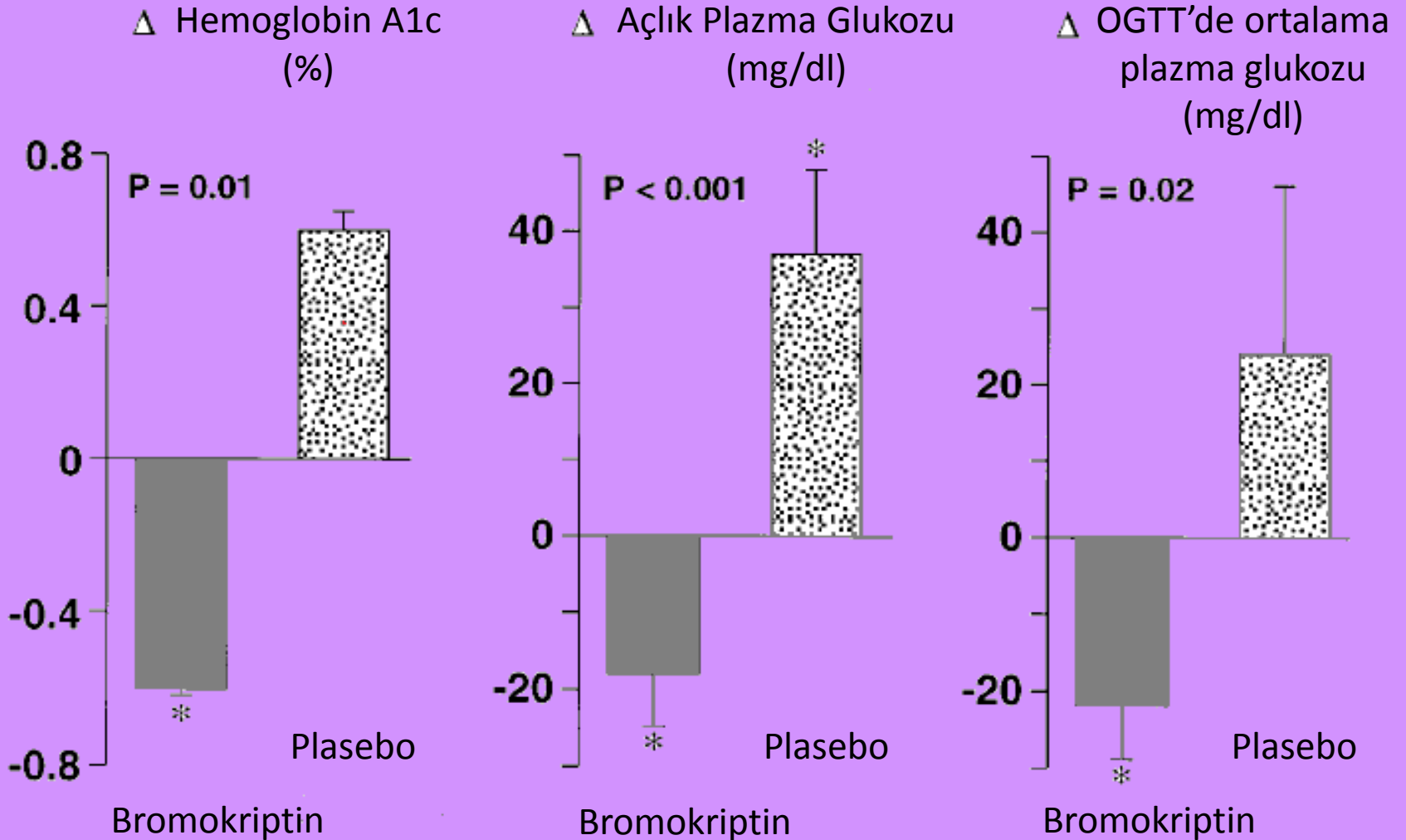
1-Cincotta AH, Expert Opin Investig Drugs, 8:1683-707, 1999

2-Luo S, Neuroendocrinology, 70:460-5, 1999

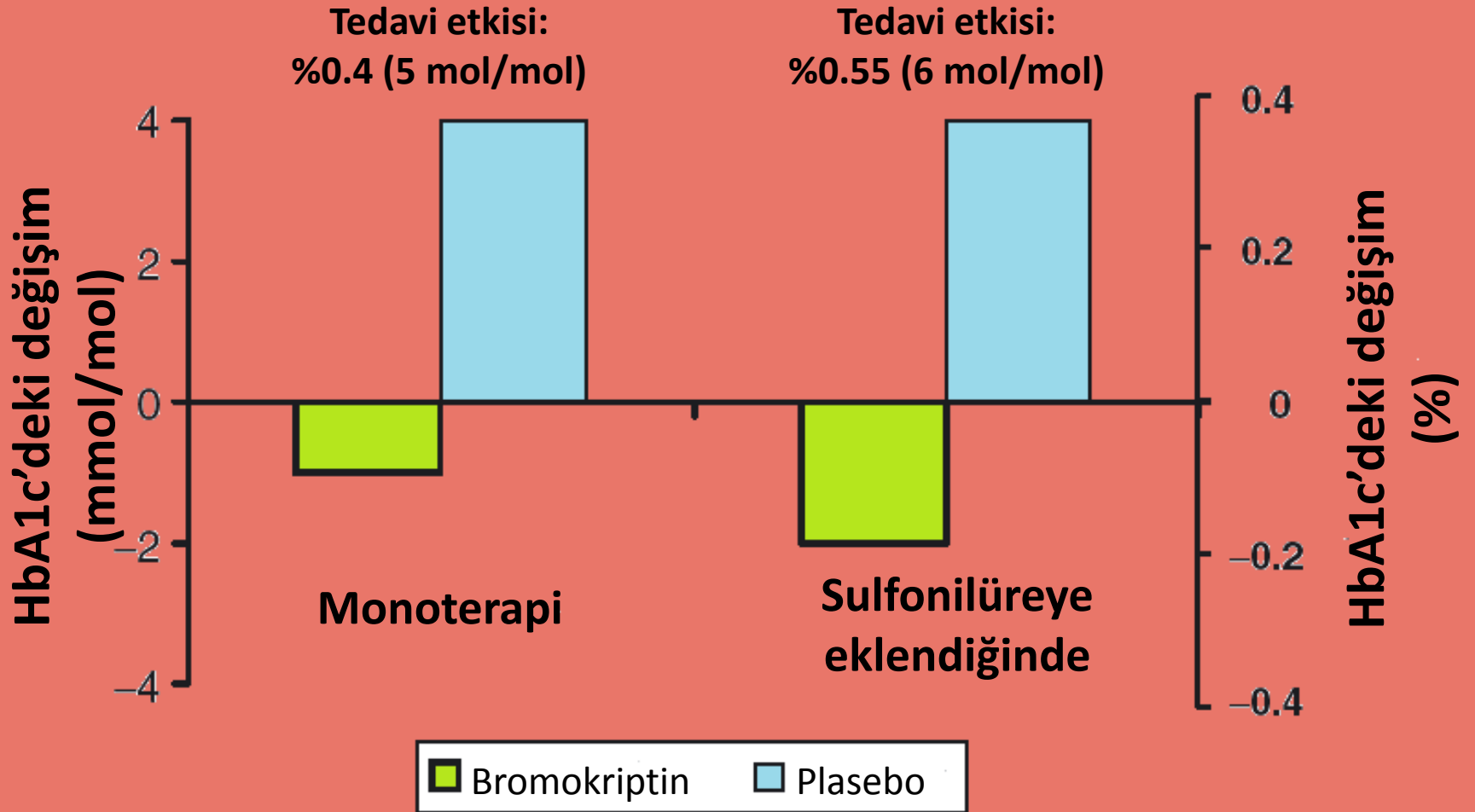
Bromokriptin ile ilgili klinik çalışmalar

Study	Subjects	n	Bromocriptine	Duration	Results – change in		
			Dosage	(Weeks)	Fasting BG (mg/dL)	HbA _{1c} (%)	Weight
Observational trials							
Meier et al ²⁴	OB	33	1.25 mg daily	6	NA	NA	-2.3 kg
	DM2	15	2.5 mg daily	4-8	-99 insulin group -65 oral agent group	NA	-1.1 kg
Kamath et al ²³	OB	13	4.8 mg daily	8	no change	NA	NA
Randomized trials							
Cincotta et al ²⁰	OB	17	1.6 to 2.4 mg daily	18	no change	NA	-6.3 kg
Pijl et al ²¹	DM2	22	4.8 mg daily	16	-28	-0.6	no change
Aminorroaya et al ²²	DM2	40	2.5 mg daily	12	-27	-0.4	no change
Wasada et al ²⁵	DM2	13	2.5 mg 2 × daily	30	no change	NA	no change

Bromokriptin: Glisemik regülasyona etkisi



Bromokriptinin faz III çalışmalarda monoterapide veya sulfonilüreyle kullanımında HbA1c üzerine etkisi



Bromokriptin mesilat-hızlı salımlı

- Sempatolitik D2-dopamin agonistidir.
- Hipotalamustaki sirkadyen nöronal aktiviteler üzerinden etki ederek anormal artmış hipotalamik dürtüleri düzeltir.
- İnsulin dirençli hastalarda artmış plazma glukoz, trigliserid ve yağ asitlerini düşürür.
- Randomize kontrollü çalışmalarda, monoterapide veya diğer antidiyabetiklerle kombine kullanıldığından HbA1c'de %0.4-0.8 düşüş sağladığı gösterilmiştir.
- Diyabet tedavisi için kullanım dozu 1.6-4.8 mg/gün kadardır.
- Tip 2 DM tedavisi için Mayıs 2009'da FDA tarafından onaylanmıştır.

SONUÇ

- **İnsulin direnci gelişimi multifaktöriyeldir.**
- **Tüm faktörlere yönelik geliştirilecek ajanlar insulin direncinin düzelmesinde olumlu rol oynayabilir.**
- **AMPK ve PPAR üzerinden etki gösteren mevcut insulin duyarlılaştırıcıların yanında öne çıkanlar:**
 - **Mitokondrial inhibitörler**
 - **Dual PPAR agonistleri (glitazarlar)**
 - **mTOT modülatörleri**
 - **Dopamin agonistleri (hızlı salınımlı bromokriptin)**
- **Bunlar içinde henüz FDA tarafından onaylanmış olan tek ajan hızlı salınımlı bromokriptin mesilattır.**



İlginiz İçin Teşekkür Ederim