

Farmakologija oralnih hipoglikemijskih lekova

Miroslav M. Savić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2, cilj neinsulinske antihiperglikemijske terapije jeste kontrola simptoma hiperglikemije i ograničavanje mikrovaskularnih komplikacija. Ova terapija se uvodi brzo nakon postavljanja dijagnoze bolesti. Antihiperglikemijski lekovi mogu prevashodno da deluju na jedan od četiri osnovna načina. Uključeni su sledeći mehanizmi: pojačanje sekrecije insulina, kako deluju derivati sulfonilureje, meglitinidi i dva tipa mimetika inkretina – agonisti receptora za glukagonu-sličan peptid-1 (GLP-1) i inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) – gliptini; supresija hepatičke produkcije glukoze – bigvanidi; pojačana osetljivost tkiva na insulin – tiazolidindioni, i smanjenje brzine ili stepena apsorpcije glukoze: analozi amiloidnog polipeptida Langerhansovih ostrvaca (amilin) i inhibitori α -glukozidaze. Sa izuzetkom agonista GLP-1 receptora i pramlintida, sintetskog oblika amilina, svi navedeni lekovi se primenjuju peroralno. Trenutno, modifikacije životnog stila i metformin čine osnovu inicijalne kontrole dijabetes melitusa tipa 2, dok meglitinidi, GLP-1 agonisti, gliptini, derivati sulfonilureje i tiazolidindioni predstavljaju komponente dvojne ili trojne terapije, prema potrebi. Pramlintid i inhibitori α -glukozidaze se uglavnom koriste kao dodatak drugim terapijskim merama. Pored mehanizma dejstva, bezbednosni profili različitih klasa lekova imaju izuzetan značaj u izboru terapije za individualne pacijente.

Ključne reči: metformin, meglitinidi, gliptini, derivati sulfonilureje, tiazolidindioni, inhibitori α -glukozidaze

Ciljevi terapije dijabetes melitusa uključuju eliminaciju simptoma povezanih za hiperglikemijom, smanjenje dugotrajnih mikro- i makrovaskularnih komplikacija i obezbeđivanje da aktivnosti i životni stil pacijenta budu što bliži normalnim. Ključna farmakološka opcija u postizanju ovih ciljeva jeste primena **insulina**, koja uz izuzetne uspehe ima i određena ograničenja, kao što je parenteralni put primene, ali je zahvaljujući tome i podsticala razvoj drugih antihiperglikemijskih lekova, posebno onih namenjenih za pacijente sa, u određenoj meri, očuvanom sekrecijom insulina, što je slučaj kod dijabetes melitusa tipa 2. Širinu (i uspešnost) ovih istraživanja ilustruje činjenica da su do početka poslednje decenije 20. veka kao ne-insulinska terapija dijabetesa na raspolaganju u osnovi postojale dve klase lekova: bigvanidi i derivati sulfonilureje; 20-ak godina kasnije, na raspolaganju se nalazi osam klasa lekova koji mogu da budu delotvorni kod dijabetesa tipa II. Osnovni patološki procesi koji su uključeni u razvoj hiperglikemije obuhvataju smanjenu sekreciju insulina iz pankreasa, smanjenu osetljivost ciljnih mesta za dejstvo insulina (jetra, skeletni mišići, masno tkivo) i pojačanu glukoneogenezu u jetri. Prema osnovnom procesu koji modifikuju, lekovi koji su danas na raspolaganju za primenu kod dijabetesa mogu da se svrstaju u sledeće grupe (treba naglasiti da pojedini predstavnici utiču na više procesa i stoga je podela arbitrarna):

- sekretagogi insulina: **derivati sulfonilureje i meglitinidi**, sa zajedničkim mehanizmom dejstva modulacije ATP-zavisnog jonskog kanala za kalijum; **agonisti receptora za glukagonu-sličan peptid-1 (GLP-1) i inhibitori dipeptidil peptidaze-4**, kao dve klase **mimetika inkretina**
- supresori glukoneogeneze, što je dominantni efekat **bigvanida**, koji indirektno inhibiraju AMP-zavisnu protein kinazu
- lekovi koji smanjuju rezistenciju na insulin/povećavaju korišćenje glukoze, u koje pre svega spadaju **tiazolidindioni** kao agonisti receptora koji aktiviraju proliferaciju peroksizoma, klase γ (PPAR γ)
- lekovi koji utiču na brzinu ili obim apsorpcije glukoze: **analozi amiloidnog polipeptida Langerhansovih ostrvaca (amilina)** koji usporavaju pražnjenje želuca i **inhibitori α -glukozidaze**, koji smanjuju apsorpciju glukoze iz gastrointestinalnog trakta (1-4).

Među ovim ne-insulinskim hipoglikemijskim lekovima, postojeći agonisti receptora za GLP-1 i analog amilina primenjuju se parenteralno, dok su ostale klase namenjene za peroralnu primenu. U cilju pokrivanja svih klasa lekova koji ne-insulinskim mehanizmom deluju antihiperglikemijski kod pacijenata sa dijabetesom, u daljem tekstu će biti prikazana i farmakologija ovih

lekova za parenteralnu primenu koji će moći da se koriste u indikacijskog područja dijabetesa adjuvantno sa kiselinama i čiji mehanizam dejstva je mehanizam snižavanja dejstva klasičnog agoniste do kojih dolazi na regulatornoj agenciji u dijabetesa tipa 2 (2-4).

Derivati sulfonilureje

Nakon kliničkog uspeha primenjenim kao antidiabetesni sulfonilureje, koji se koriste kao **tolazamid** i drugu grupu, dozama (**glibenklamid**), β -ćelije Langerhansovih ostrvaca blokiraju ATP-zavisnu depolarizaciju, ulazak kalcijuma u ćeliju i smanjuju oponašaju efekat glukoze. U skladu sa mehanizmom dejstva dijabetesom tipa 2 rezidualna endogena sekrecija insulina u plazmi natašće su povećani, dok pri hroničnoj primeni na vrednosti od pre početka regulacijom receptora smanjuje sposobnost ovih ćelija da se održava terapijski efekat. U objašnjava delimično dejstvo na tkivima, odnosno povećaće nelečenog dijabetesa, b (2-4).

Generalno, derivati sulfonilureje primene, akutno povećavaju šećer u krvi neposredno pre obroka i deluju postepeniji. Trajanje efekta treba po pravilu duže od trajanja primene tako da se glibeprid i

u eliminaciju simptoma dugotrajnih mikro- i aktivnosti i životni stil bloška opcija u postizanju te uspehe ima i određena ali je zahvaljujući tome i posebno onih namenjenih om insulina, što je slučaj ovih istraživanja ilustruje veća kao ne-insulinska tojale dve klase lekova: snije, na raspolaganju se omi kod dijabetesa tipa II. hiperglikemije obuhvataju osetljivost ciljnih mesta za pojačanu glukoneogenezu lekovi koji su danas na e svrstaju u sledeće grupe e procesa i stoga je podela

e i meglitinidi, sa cije ATP-zavisnog jonskog glukagonu-sličan peptid-1 4, kao dve klase

ni efekat bigvanida, koji n kinazu n/povećavaju korišćenje indioni kao agonisti ksizoma, klase γ (PPAR γ) cije glukoze: **analozi** a ostrvaca (**amilina**) koji α -glukozidaze, koji stinalnog trakta (1-4).

kim lekovima, postojeći juju se parenteralno, dok su cilju pokrivanja svih klasa antihiperglikemijski kod kazana i farmakologija ovih

lekova za parenteralnu primenu, za koje u budućnosti treba očekivati analoge koji će moći da se primenjuju i peroralno. Dodatno, van prihvaćenog indikacijskog područja, vezanog za hiperholesterolemije, ponekad se u terapiji dijabetesa adjuvantno primenjuje **kolesevelam**, koji je sekvestrant žučnih kiselina i čiji mehanizam snižavanja koncentracije glukoze nije jasan. Slično, mehanizam snižavanja povišene glukoze u plazmi pri primeni bromokriptina, klasičnog agoniste dopaminskih receptora, nije jasan, ali to nije smetalo regulatornoj agenciji u SAD da 2010. godine odobri bromokriptin u terapiji dijabetesa tipa 2 (2-4).

Derivati sulfonilureje

Nakon kliničkog zapažanja hipoglikemije sa jednim sulfonamidom primenjenim kao antimikrobni lek, razvijena je velika klasa derivata sulfonilureje, koji se dele u prvu generaciju (**hlorpropamid**, **tolbutamid** i **tolazamid**) i drugu generaciju potentnijih predstavnika, sa nižim terapijskim dozama (**glibenklamid**, **glipizid**, **glimepirid**). Ovi lekovi primarno deluju na β -ćelije Langerhansovih ostrvaca pankreasa, na čijim plazma membranama blokiraju ATP-zavisne kanale za kalijum (K_{ATP}). Posledica je delimična depolarizacija, ulazak Ca^{2+} i sekrecija insulina, što znači da derivati sulfonilureje, drugim mehanizmom, ali preko istog efektnog sistema, oponašaju efekat glukoze kao fiziološkog stimulusa za sekreciju insulina. U skladu sa mehanizmom dejstva, ovi lekovi su najdelotvorniji kod osoba sa dijabetesom tipa 2 relativno skorog nastupa (< 5 godina), kod kojih postoji rezidualna endogena sinteza insulina. Prvih meseci terapije, koncentracije insulina u plazmi natašte i odgovor insulina na oralno opterećenje glukozom su povećani, dok pri hroničnoj primeni dolazi do smanjenja insulina u cirkulaciji na vrednosti od pre početka tretmana. Ovaj efekat se može objasniti nishodnom regulacijom receptora na β -ćelijama (pod uslovom da je funkcionalna sposobnost ovih ćelija još uvek, delimično, očuvana). Ipak, i u tim okolnostima se održava terapijski efekat smanjenja koncentracije glukoze u plazmi, što se objašnjava delimično potvrđenim poboljšanjem efekata insulina u ciljnim tkivima, odnosno povećanom tkivnom osetljivošću, koja je, u periodu nelečenog dijabetesa, bila umanjena tkivnom toksičnošću hiperglikemije (1, 2, 4).

Generalno, derivati sulfonilureje se dobro apsorbuju nakon peroralne primene, akutno povećavaju sekreciju insulina i stoga ih treba uzimati neposredno pre obroka. Ipak, tokom hronične terapije, nastup efekta postaje postepeniji. Trajanje efekta pojedinačne doze varira među predstavnicima, ali je po pravilu duže od trajanja koje se očekuje na osnovu poluvremena eliminacije, tako da se glimepirid i glipizid mogu uzimati u pojedinačnoj dnevnoj dozi, što

je prednost sa aspekta komplikacije pacijenata. Većina derivata sulfonilureje (i njihovih aktivnih metabolita) dominantno se eliminiše urinom, tako da je njihovo dejstvo povećano kod starijih i pacijenata sa obolelim bubrezima. Ovi lekovi prolaze placentu i izlučuju se mlekom, tako da su kontraindikovani u trudnoći i kod dojilja (2, 3).

Derivati sulfonilureje mogu da izazovu hipoglikemijske reakcije, uključujući komu. Hipoglikemija je obično povezana sa zakasnelim obrocima, povećanom fizičkom aktivnošću, unosom alkohola ili bubrežnom insuficijencijom. U slučaju predoziranja potrebna je hospitalizacija, zbog produženih, ozbiljnih hipoglikemija. Poboljšana glikoregulacija postignuta sa ovim lekovima često je praćena povećanjem telesne mase, koje je obično umereno (1-3 kg); smatra se da efektu doprinosi i određena stimulacija apetita. Za veći broj lekova (varfarin, aspirin, ketokonazol, flukonazol, sulfonamidi, trimetoprim) pokazano je da mogu da pojačaju hipoglikemijski efekat derivata sulfonilureje. Verovatni supstrat za većinu ovih interakcija jeste kompeticija za metabolišuće enzime, ali mogu da budu uključeni i istiskivanje sa proteina plazme (za koje se derivati sulfonilureje vežu u visokom procentu) i smanjenje bubrežne ekskrecije. Pojedina opservacijska istraživanja ukazivala su na mogućnost da derivati sulfonilureje mogu da povećaju kardiovaskularnu smrtnost, što je povezivano sa činjenicom da je u srcu i krvnim sudovima eksprimirana srodna izoforma K_{ATP} kanala, za koju glibenklamid ima znatan, a drugi predstavnici klase nizak afinitet (2). Ipak, hipoteza o specifičnoj kardijalnoj toksičnosti ovih lekova se može odbaciti na osnovu rezultata randomizovane kontrolisane studije na 4360 pacijenata koji su lečeni tokom 4 godine. U studiji je utvrđeno da su pacijenti koji su primali glibenklamid imali niži rizik od kardiovaskularnih događaja (41 događaj, uključujući kongestivnu srčanu insuficijenciju) u poređenju sa grupom sa rosiglitazonom (62 događaja; $P < 0.05$), dok je rizik sa metforminom (58 događaja) bio bliži riziku sa rosiglitazonom (5).

Meglitinidi

Derivati sulfonilureje imaju karakteristiku da snažno stimulišu odloženu, drugu fazu sekrecije insulina nakon unosa hrane, a malo utiču na prvu fazu sekrecije insulina. Moguća posledica je pojava kasne postprandijalne hipoglikemije, koja može da bude ozbiljan klinički problem. Meglitinidi, **repaglinid** i **nateglinid**, blokiraju K_{ATP} kanale na β -ćelijama (nemaju afinitet za izoforme kanala prisutne u srcu i krvnim sudovima), ali imaju brži nastup i kraće trajanje dejstva u poređenju sa derivatima sulfonilureje. U skladu sa ovim karakteristikama, meglitinidi pojačavaju prvu fazu sekrecije insulina i primenjuju se neposredno pre svakog od glavnih obroka, odnosno

preprandijalno, kako neželjeni efekat ovih povećanja telesne mase sekretagogima, derivatima sulfonilureje. Rezultatima dobijenim u dovoljno kliničkih studijama hiperglikemije, koja je obično kliničkih ishoda kod pacijenata sa obolelim bubrezima. Derivatima sulfonilureje može se očekivati da će biti predstavnika klase mada pacijenata sa oslabljenom uporedna primena sa interakciju na nivou m

Agonisti receptora

Inkretini su gasni stimulišu sekreciju insulina. Insulinotropni polipeptidi (incretini) peptidi dele puno sličnosti sa insulinom. Stimulaciji oslobađanja insulina u dijabetesom tipa II, a uspešan cilj za razvoj terapije peptidnih agonista za insulin. Enzimom dipeptidil peptidazom male molekulske mase

U kliničku primenu. U supkutanu primenu. U sa humanim GLP-1, **liraglutid** minimalna. Receptori za GLP-1 e centralnom nervnom sistemu gastrointestinalnoj mu put cAMP-protein kinaze. U β -ćelijama, krajnji cilj insulina na glukozu je supresije sekrecije glikogena analogu GLP-1 ostva povećanjem osećaja smanjenja telesne m

a derivata sulfonilureje (i
više urinom, tako da je
obolelim bubrežima. Ovi
da su kontraindikovani u

ipoglikemijske reakcije,
sa zakasnelim obrocima,
kohola ili bubrežnom
je hospitalizacija, zbog
oregulacija postignuta sa
ne mase, koje je obično
vedena stimulacija apetita.
flukonazol, sulfonamidi,
likemijski efekat derivata
kcija jeste kompeticija za
i istiskivanje sa proteina
om procentu) i smanjenje
ivanja ukazivala su na
većaju kardiovaskularnu
srcu i krvnim sudovima
glibenklamid ima znatan, a
hipoteza o specifičnoj
citi na osnovu rezultata
ta koji su lečeni tokom 4
primali glibenklamid imali
uključujući kongestivnu
glitazonom (62 događaja;
aja) bio bliži riziku sa

važno stimulišu odloženu,
malo utiču na prvu fazu
kasne postprandijalne
ki problem. Meglitinidi,
lijama (nemaju afinitet za
, ali imaju brži nastup i
ilureje. U skladu sa ovim
zu sekrecije insulina i
avnih obroka, odnosno

preprandijalno, kako bi sprečili pojavu postprandijalne hiperglikemije. Glavni neželjeni efekat ovih lekova je hipoglikemija. Smatra se da je potencijal povećanja telesne mase meglitinida manji u poređenju sa konvencionalnim sekretagogima, derivatima sulfonilureje (2, 4). Ipak, uprkos obećavajućim rezultatima dobijenim u istraživanjima na životinjama i ljudima, za sada nema dovoljno kliničkih dokaza da poboljšana prevencija postprandijalne hiperglikemije, koja se može postići primenom meglitinida, dovodi do boljih kliničkih ishoda kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (6). Dodatno, kao i sa derivatima sulfonilureje, nakon inicijalnog poboljšanja glikemijske kontrole može se očekivati smanjenje efikasnosti. Oba za sada primenjivana predstavnika klase metabolišu se primarno u jetri i eventualna primena kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre zahteva poseban oprez, kao i uporedna primena sa brojnim lekovima sa kojima bi mogli da stupe u interakciju na nivou metabolizma (2, 4).

Agonisti receptora za glukagonu-sličan peptid-1 (GLP-1)

Inkretini su gastrointestinalni hormoni koji se oslobađaju nakon obroka i stimulišu sekreciju insulina. Dva najbolje poznata inkretina su glukoza-zavisni insulinotropni polipeptid (GIP) i glukagonu-sličan peptid-1 (GLP-1). Iako ovi peptidi dele puno sličnosti, razlikuju se u tome što GIP nije delotvoran u stimulaciji oslobađanja insulina i smanjenju glukoze u krvi kod pacijenata sa dijabetesom tipa II, a GLP-1 jeste. Posledično, GLP-1 signalni sistem je postao uspešan cilj za razvoj novih lekova. Primenjene su dve strategije: razvoj peptidnih agonista za parenteralnu primenu koji su rezistentni na inaktivaciju enzimom dipeptidil peptidaza-4 (DPP-4) i razvoj specifičnih inhibitora DPP-4 male molekulske mase (2-4).

U kliničku primenu su uvedena dva analoga GLP-1 namenjena za supkutanu primenu. **Eksenatid** ima homologiju od približno 50% u poređenju sa humanim GLP-1, dok je modifikacija koju u primarnoj strukturi ima **liraglutid** minimalna (97%-na homologija u sekvenci sa humanim GLP-1). Receptori za GLP-1 eksprimirani su na β -ćelijama, ali nalaze se i u perifernom i centralnom nervnom sistemu, srcu, krvnim sudovima, bubrežima, plućima i gastrointestinalnoj mukozii. Vezivanje agoniste za receptor za GLP-1 aktivira put cAMP-protein kinaza A, ali i nekoliko drugih sistema transdukcije signala. U β -ćelijama, krajnji ishod ovih dejstava je povećanje sinteze i oslobađanja insulina na glukoza-zavisni način. Dodatno, dolazi i do glukoza-zavisne supresije sekrecije glukagona. U skladu sa distribucijom receptora, primena analoga GLP-1 ostvaruje i dejstva na nervni sistem, sa smanjenjem apetita i povećanjem osećaja sitosti, usled čega dolazi do smanjenja unosa hrane i smanjenja telesne mase. Najčešći neželjeni efekti su gastrointestinalni, sa

nauzejom koja se na početku terapije javlja gotovo kod svakog drugog pacijenta, a povremeno i povraćanjem. Smatra se da je potencijal izazivanja hipoglikemije samih analoga GLP-1 relativno nizak; međutim, ovi lekovi se primenjuju isključivo u kombinovanoj terapiji, tako da je važno praćenje moguće pojave hipoglikemije (1-3, 7).

Inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4)

DPP-4 je serin proteaza eksprimirana kao ektoenzim na endotelnim ćelijama, površini T-limfocita, kao i u cirkulišućem obliku. Iako postoji više potencijalnih supstrata za ovaj enzim, smatra se da je od najvećeg biološkog značaja inaktivacija GLP-1 i GIP. Inhibitori DPP-4, **sitagliptin**, **saksagliptin** i **vildagliptin**, povećavaju koncentraciju GLP-1 i GIP, iznad nivoa postignutog sekrecijom izazvanom unetom hranom (fiziološki, koncentracije ovih hormona rastu približno dvostruko nakon unosa hrane). Pri primeni terapijskih doza ovih lekova, postiže se inhibicija DPP-4 za >95% tokom 12 h, što je povezano sa povećanom sekrecijom insulina, posebno u prvoj fazi, smanjenim nivoom glukagona i poboljšanjem hiperglikemije kako natašte, tako i postprandijalno. U kliničkim ispitivanjima na pacijentima sa dijabetesom tipa 2 pokazano je smanjenje glikozilovanog hemoglobina (A1C) u monoterapiji za prosečno oko 0,8%, dok je efikasnost u kontroli hiperglikemije bila bliska onoj pri primeni metformina ili derivata sulfonilureje. S obzirom da su efekti GLP-1 na sekreciju insulina i glukagona zavisni od glukoze, može se smatrati da rizik od hipoglikemije nije značajan. Ipak, kako je DPP-4 eksprimiran na limfocitima (na kojima se označava kao CD26 protein), kompletna procena mogućih efekata na limfocitnu funkciju pri primeni inhibitora DPP-4 neće biti završena pre nego što se dobiju podaci od velikog broja pacijenata. Ova konstatacija se odnosi i na kompletan bezbednosni profil; sa malim brojem izuzetaka, učestalost neželjenih događaja u preregistracijskim kliničkim studijama bila je slična kod pacijenata koji su primali placebo i jedan od inhibitora DPP-4 (2-4).

Bigvanidi

Jedini predstavnik klase bigvanida u širokoj terapijskoj primeni jeste **metformin**, koji poboljšava delotvornost insulina u supresiji prekomerne produkcije glukoze u jetri. U stanju gladovanja, metformin onemogućuje prekomernu produkciju glukoze u jetri prevashodno smanjenjem glukoneogeneze i, u manjem stepenu, glikogenolize. Metformin pojačava insulinsku supresiju produkcije glukoze u jetri i postprandijalno. Stoga, metformin je delotvoran u smanjenju koncentracije glukoze u plazmi kako natašte, tako i postprandijalno. Smatra se da malu ulogu u ukupnom dejstvu mogu da imaju i smanjenje gastrointestinalne apsorpcije glukoze, povećana

osetljivost perifernih tkiva, inhibiše AMP-zavisnu oksidaciju masnih kiselina, smanjenja intracelularne lipogeneze. Pokazano je da metformin inhibira mitohondrijalni kompleks I, smanjuje koncentraciju celularne zalihe energije. Metformin je AMPK centralni regulator, koji inhibira oksidaciju masnih kiselina i smanjuje lipogenezu. Metformin aktivira AMPK, što inhibiše ekspresiju lipolitičkih enzima. Postoje rastući dokazi o kardiovaskularnim i metaboličkim povoljnih terapijskih efektima. Metformin homeostaze kao što je aspekt istraživanja primene ovog leka. AMPK bi mogla da reguliše procesa i kancera, metformina kod smanjenjem rizika od

Metformin smanjuje rizik od srčanog udara. Metformin se veže se za proteine transportera. Transport metformina u ćeliju obavlja aktivnošću. Varijacije u transportu mogu da utiču na efikasnost. Pokazano da metformin od početnih vrednosti hipoglikemiju, ne pomaže u zavisni gastrointestinalni simptomi (dijareja), koji su se pojavili pri uvođenju u terapiju. Metformin izaziva acidozu je vrlo ređo. Oštećena bubrega smanjuje koncentracije metformina. Stoga je kontraindicirano kod bubrežne insuficijencije. Metformin se izlučuje 100 ml/min (međutim, metformin se izlučuje kroz klirens kreatinina ne samo u drugim stanja koja

ovo kod svakog drugog
la je potencijal izazivanja
; međutim, ovi lekovi se
ko da je važno praćenje

ektoenzim na endotelnim
obliku. Iako postoji više
je od najvećeg biološkog
sitagliptin, saksagliptin i
P, iznad nivoa postignutog
koncentracije ovih hormona
meni terapijskih doza ovih
12 h, što je povezano sa
fazi, smanjenim nivoom
e, tako i postprandijalno. U
som tipa 2 pokazano je
noterapiji za prosečno oko
la bliska onoj pri primeni
efekti GLP-1 na sekreciju
se smatrati da rizik od
ksprimiran na limfocitima
a procena mogućih efekata
će biti završena pre nego
konstatacija se odnosi i na
etaka, učestalost neželjenih
la je slična kod pacijenata
(4).

terapijskoj primeni jeste
u supresiji prekomerne
metformin onemogućuje
revashodno smanjenjem
ize. Metformin pojačava
i postprandijalno. Stoga,
e glukoze u plazmi kako
ulogu u ukupnom dejstvu
orpcije glukoze, povećana

osetljivost perifernih tkiva na insulin i povećana sinteza GLP-1. Metformin inhibiše AMP-zavisnu protein kinazu (AMPK), ali indirektno, verovatno usled smanjenja intracelularnih zaliha energije. Konzistentno sa ovakvom postavkom, pokazano je da metformin inhibiše ćelijsku respiraciju specifičnim dejstvom na mitohondrijalni kompleks I. AMPK se fiziološki aktivira fosforilacijom kada se celularne zalihe energije smanje (povećan odnos AMP i ATP) i zato se kaže da je AMPK centralni ćelijski senzor energije. Aktivisana AMPK stimuliše oksidaciju masnih kiselina, preuzimanje glukoze i neoksidativni metabolizam, a smanjuje lipogenezu i glukoneogenezu. Molekulski mehanizmi koje pokreće aktivacija AMPK uključuju povećanje ekspresije nuklearnog receptora koji inhibiše ekspresiju gena važnih za glukoneogenezu u jetri (2, 3). Dodatno, postoje rastući dokazi da je AMPK uključena u patofiziologiju kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti, što bi moglo da doprinese objašnjenju povoljnih terapijskih dejstava metformina kod kompleksnog poremećaja homeostaze kao što je dijabetes melitus (8). Kao posebno složen i aktuelan aspekt istraživanja farmakološkog profila metformina izdvaja se mogućnost primene ovog leka, ili njegovih analoga, u različitim oblicima kancera. Naime, AMPK bi mogla da ima ključnu ulogu u interakciji između metaboličkih procesa i kancera, a epidemiološka ispitivanja su pokazala da je primena metformina kod pacijenata sa dijabetesom povezana sa dozno-zavisnim smanjenjem rizika od nastanka kancera (9).

Metformin se dobro apsorbuje posle peroralne primene, stabilan je, ne veže se za proteine plazme i u neizmenjenom obliku se izlučuje urinom. Transport metformina u ciljne ćelije, kao i bubrežne tubulocite, delom se obavlja aktivnošću organskih katjonskih transportera i smatra se da genetske varijacije u transporteru uključenom u preuzimanje leka u hepatocite i miocite mogu da utiču na odgovor organizma na lek. U kliničkim ispitivanjima je pokazano da metformin u monoterapiji smanjuje A1C za 1-1,25%, u zavisnosti od početnih vrednosti ovog parametra. U monoterapiji, metformin ne uzrokuje hipoglikemiju, ne povećava telesnu masu, a najčešća neželjena dejstva su dozno zavisni gastrointestinalni poremećaji (mučnina, anoreksija, bol u abdomenu, dijareja), koji su obično prolazne prirode. Postepeno povećanje doze pri uvođenju u terapiju može da poboljša gastrointestinalnu podnošljivost. Laktička acidoza je vrlo redak, ali potencijalno fatalan toksični efekat bigvanida. Oštećena bubrežna funkcija može da dovede do ekscesivnog porasta koncentracije metformina u plazmi i da predisponira pojavu laktičke acidoze. Stoga je kontraindikovana primena metformina kod klirensa kreatinina <60 ml/min (međutim, postoje podaci da se klirens leka ne menja značajno sve dok klirens kreatinina ne padne ispod 50 ml/min). Lek se ne sme primenjivati ni kod drugih stanja koja mogu da dovedu do tkivne hipoksije i povećaju rizik od

laktičke acidoze (dehidratacija, teška infekcija, šok, skorašnji infarkt miokarda, insuficijencija srca, pluća ili jetre, alkoholizam, akutna intoksikacija alkoholom). Vrlo retko, hronična primena metformina može da dovede i do megaloblastne anemije, usled oštećene apsorpcije vitamina B₁₂, što je moguće prevenirati primenom ovog vitamina. Primena metformina treba da se obustavi kod pacijenata koji su teško bolesni, ne unose hranu preko usta ili primaju radiografski kontrastni materijal intravenski, odnosno, kod kojih postoji rizik od naglog ugrožavanja funkcije bubrega (1-4).

Tiazolidindioni

Slučajno zapažanje da jedan analog klofibrata, ispitivan na uticaje na lipide, snižava glukozu u krvi označilo je početak razvoja nove klase lekova, koji senzitivizuju tkiva na dejstva insulina, označene kao tiazolidindioni ili **glitazoni**. Ovi lekovi su ligandi za nuklearne receptore koji aktiviraju proliferaciju peroksizoma, klase γ (PPAR γ). U pitanju su receptori uključeni u regulaciju gena povezanih sa metabolizmom glukoze i lipida, strukturno i funkcionalno bliski receptorima preko kojih deluju fibrati (PPAR α). Prvi uvedeni tiazolidindion, **troglitazon**, bio je povezan sa retkim slučajevima idiosinkrazijskog potencijalno fatalnog oštećenja jetre i povučen je iz upotrebe. Donedavno, kao opcija kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 bila su na raspolaganju dva predstavnika ove klase, **rosiglitazon** i **pioglitazon**. Molekulski mehanizmi dejstva ovih lekova su kompleksni, a određenu zbunjenost izaziva činjenica da se homeostaza glukoze može u velikoj meri izmeniti pod uticajem lekova koji se dominantno vežu za receptore u adipocitima. PPAR γ receptori su prisutni, u manjoj meri, i u srčanim, skeletnim i glatkim mišićnim ćelijama, β -ćelijama pankreasa, makrofagima i endotelnim ćelijama (1-4, 7).

Pioglitazon i rosiglitazon ostvaruju senzitivizaciju osetljivih tkiva na dejstva insulina i povećavaju preuzimanje glukoze zavisno od insulina za 30-50%. U monoterapiji, ovi lekovi smanjuju A1C za 0,5-1,4%, u zavisnosti od početnih vrednosti parametra. Pri hroničnoj primeni, dolazi do smanjenja cirkulišućeg nivoa insulina, što ukazuje na smanjenje rezistencije na insulin, prisutne kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Preklinički i klinički modeli ukazuju na značajnu ulogu skeletnih mišića u ovim dejstvima, s time da još uvek nije jasno u kojoj meri se radi o direktnim efektima, u poređenju sa indirektnim dejstvom posredovanim sekretovanim proizvodima adipocita, kao što je adiponektin. Osnovni odgovor na aktivaciju PPAR γ jeste diferencijacija adipocita. Uporedo, dolazi do preuzimanja cirkulišućih masnih kiselina u adipocite i prelaza deponiranja lipida iz ekstra-adipoznog u adipozno tkivo. Tiazolidindioni promoviraju redistribuciju masti iz centralnih u periferne depoe.

Efekti na lipidne komponente plazme za 10-15% i u uporednim umerenim dozama PPAR α i ima minim

Hepatotoksičnost je karakteristična za ovu klasu, ali je uslovljena dozom i funkcionalnih testova. U kliničkim ispitivanjima izdvajaju se dobijanje ili pogoršanje srčane funkcije kod pacijenata sa srčanim bolestima. Kontraindikacija protiv primene povećanom kardiovaskularnom bolesti. Rosiglitazon je 2010. godine odobren za primenu u SAD, dok je primena u EU odobrena u ovom leku se neće nalaziti u okviru specijalno dizajniranog 2010. godine su sprovedene primena ovog leka t u učestalosti kancer. Francuskoj je obustavljena primena pacijenata koji se ulaze u SAD i Evropskoj u okviru populaciju pacijenata sa kancera mokraćne bežnjače. Kontraindikacija (1-4) povećavaju rizik (1-4) preusmeravanjem (1-4) primena ovih lekova (1-4) što se može objasniti preusmeravanjem e

Analizi amiloida

Pramlintid, primenjuje se kod pacijenata sa SAD. Smatra se da efekti su prisutni u različitim dozama izaziva smanjenje glukoze, koja ne izaziva kardiovaskularnog

korajni infarkt miokarda,
n, akutna intoksikacija
na može da dovede i do
amina B₁₂, što je moguće
mina treba da se obustavi
u preko usta ili primaju
kod kojih postoji rizik od

a, ispitivan na uticaje na
zvoja nove klase lekova,
e kao tiazolidindioni ili
receptore koji aktiviraju
u su receptori uključeni u
ze i lipida, strukturno i
u fibrati (PPAR α). Prvi
n sa retkim slučajevima
i povučen je iz upotrebe.
esom tipa 2 bila su na
glitazon i pioglitazon.
kompleksni, a određenu
oze može u velikoj meri
o vežu za receptore u
eri, i u srčanim, skeletnim
makrofagima i endotelnim

aciju osetljivih tkiva na
avisno od insulina za 30-
0,5-1,4%, u zavisnosti od
eni, dolazi do smanjenja
je rezistencije na insulin,
klinički i klinički modeli
dejstvima, s time da još
efektima, u poređenju sa
roizvodima adipocita, kao
PAR γ jeste diferencijacija
išućih masnih kiselina u
znog u adipozno tkivo.
entralnih u periferne depoe.

Efekti na lipidne konstituente krvi su različiti; pioglitazon smanjuje trigliceride plazme za 10-15% i blago povećava HDL holesterol, što se može povezati sa uporednim umerenim delovanjem na PPAR α ; rosiglitazon se ne vezuje za PPAR α i ima minimalne efekte na plazma trigliceride i holesterol (1, 2).

Hepatotoksičnost troglitazona nije zapažena sa novijim predstavnicima klase, ali je uslovlila uvođenje mere opreza u obliku redovnog praćenja funkcionalnih testova jetre. Kao najčešći neželjeni efekti tiazolidindiona izdvajaju se dobijanje telesne mase i retencija tečnosti, koja može da precipitira ili pogorša srčanu insuficijenciju (prvobitno, bila je kontraindikovana primena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III i IV, a kasnije je kontraindikacija proširena na sve stadijume ovog sindroma). Zbog dokaza o povećanom kardiovaskularnom riziku (infarkt miokarda, moždani udar), rosiglitazon je 2010. godine u potpunosti povučen iz prometa u Evropskoj uniji, dok je primena u SAD podvrgnuta strogim ograničenjima. Od novembra 2011. ovaj lek se neće nalaziti u apotekama u SAD, već će moći da se koristi samo u okviru specijalno dizajniranog i odobrenog programa. Sa pioglitazonom, u toku 2010. godine su se pojavili epidemiološki izveštaji koji su pokazali da je primena ovog leka tokom duže od 12 meseci praćena statistički značajno većom učestalošću kancera mokraćne bešike; kao reakcija, promet pioglitazona u Francuskoj je obustavljen, a u Nemačkoj je najavljeno da neće biti novih pacijenata koji se uključuju u terapiju. Ipak, FDA i EMA, kao regulatorna tela u SAD i Evropskoj uniji, odlučila su tokom 2011. godine da je, za ograničenu populaciju pacijenata, odnos koristi i rizika i dalje prihvatljiv, uz dodavanje kancera mokraćne bešike i neistražene makroskopske hematurije kao kontraindikacija (10, 11). Dodatno, kod tiazolidindiona je pokazano da povećavaju rizik (približno dvostruko) od fraktura kostiju, što se objašnjava preusmeravanjem mezenhimskih matičnih ćelija u liniju adipocita. Slično, primena ovih lekova dovodi do malog, ali konzistentnog smanjenja hematokrita, što se može objasniti hemodilucijom usled ekspanzije volumena plazme, ali i preusmeravanjem eritroidnih prekursora u masno tkivo (1-4).

Analozi amiloidnog polipeptida (amilina)

Pramlintid, analog amiloidnog polipeptida β -ćelija pankreasa, primenjuje se kod pacijenata parenteralno i isključivo zajedno sa insulinom. Smatra se da efekte ostvaruje specifičnim vezivanjem za receptore za amilin, prisutne u različitim organima, uključujući mozak. Aktivacija ovih receptora izaziva smanjenje oslobađanja glukagona, odlaganje pražnjenja želuca i osećaj sitosti. Pramlintid obezbeđuje ublažavanje postprandijalnih variranja nivoa glukoze, koja negativno utiču na ukupnu kontrolu glikemije i markere kardiovaskularnog zdravlja. Najčešći neželjeni efekti povezani sa primenom

pramlintida jesu nauzeja i hipoglikemija. Iako pramlintid ne snižava koncentraciju glukoze, pokazano je da njegov dodatak u vreme obroka omogućuje da insulin lakše ispolji povećanje stope hipoglikemijskih epizoda, posebno teških (2, 4).

Inhibitori α -glukozidaze

Inhibicijom enzima α -glukozidaze u četkastom pokrovu creva, **akarboza** i **miglitol** smanjuju intestinalnu apsorpciju skroba, dekstrina i disaharida. Inhibicija ovog enzima usporava apsorpciju ugljenih hidrata iz gastrointestinalnog trakta i ublažava brzinu rasta postprandijalne glukoze u plazmi. Akarboza se minimalno apsorbuje, a mala količina leka koji dospeva u sistemsku cirkulaciju eliminiše se preko bubrega. Apsorpcija miglitola iz creva je saturabilna, sa 50-100% primenjene doze koja dospeva u cirkulaciju, a zatim se eliminiše preko bubrega. Malapsorpcija, flatulencija, dijareja i abdominalna distenzija čine istaknute neželjene efekte ove grupe lekova, koji su posledica velike dostupnosti ugljenih hidrata u donjem delu intestinalnog trakta i njihovog metabolizma u crevnim bakterijama. U kliničkim ispitivanjima je pokazano da inhibitori α -glukozidaze smanjuju A1C za 0,5-0,8%, glukozu natašte za oko 1 mmol/l, a postprandijalnu glukozu za 2,0-2,5 mmol/l. Ovi lekovi ne dovode do povećanja telene mase i nemaju značajne efekte na lipidni status. Pokazano je da njihova primena može da uspori progresiju bolesti, od oštećene tolerancije na glukozu do manifestnog dijabetesa tipa 2. Iako su efekti na pojedine značajne kliničke parametre blagi do umereni, ovi lekovi imaju i svoje specifičnosti, kao što je jedinstvena osobina da suzbijaju postprandijalni porast glukoze čak i kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1. Ako se u toku primene inhibitora α -glukozidaze javi epizoda hipoglikemije (usled primene drugih lekova koji predisponiraju ovaj ozbiljan neželjeni efekat), pacijent treba da unese glukozu kao monosaharid, imajući u vidu usporenost degradacije i apsorpcije kompleksnih ugljenih hidrata (1-4).

Primena ne-insulinskih hipoglikemijskih lekova

Pacijenti sa dijagnostikovanim dijabetesom tipa 2 treba da dobiju kvalitetnu edukaciju o bolesti, koja uključuje uputstva o pravilnoj ishrani i fizičkoj aktivnosti i da počnu da koriste metformin. Ovaj bigvanid predstavlja ugaoni kamen monoterapije i lek prvog izbora u okolnostima kada nije kontraindikovano. Istovremeno, potrebno je temeljno istražiti komplikacije dijabetesa (pregled mrežnjače, ispitivanje mikroalbuminurije, klinička procena periferne neuropatije i vaskularne insuficijencije). Naime, većina pacijenata je pre postavljanja dijagnoze godinama imala subklinički ili nedijagnostikovani dijabetes tipa 2, što se može delom dokumentovati i činjenicom da u momentu

postavljanja dijagnoze opseg od 4 do 6 mmol/l (hipertenzija i dislipidemija) slučaja da uvedena u klinički cilj kontrastno hipoglikemijski lekovi individualnog pacijenta. A1C vrednosti što je niže, što je hipoglikemija. U ovoj hipoglikemijska lekovi podnosi ili je kontrastno A1C na svaka tri meseca uvesti trojnu terapiju. O raznovrsnosti medicinskih algoritmu za kontrastno kliničkih endokrinih prvih komponenta terapije navedeno je sledeće: inkretina: GLP-1 agonisti, sulfonilureje, ili derivatom sulfonilureje.

U zaključku, primena lekova iz čarobne osam utiču na sekreciju insulina u jetri i/ili brzinu ulaganja u istraživanje praćena i relativno. Uprkos tome, za sada postoji konsenzus pacijente za koje nije kliničku primenu u 1958., u Kanadi 1980. sporo prihvatanje lekova posebno izražen poslednjih decenija istraživanjem adekvatne mere oporavka generacije hipoglikemije obrađuje kako pitar

pramlintid ne snižava
odatak u vreme obroka
hipoglikemijskih epizoda,

pokrovu creva, **akarboza**
a, dekstrina i disaharida.
ugljenih hidrata iz
postprandijalne glukoze u
ličina leka koji dospeva u
terapija miglitola iz creva je
a u cirkulaciju, a zatim se
a, dijareja i abdominalna
lekova, koji su posledica
estinalnog takta i njihovog
itivanjima je pokazano da
glukozu natašte za oko 1
Ovi lekovi ne dovode do
ipidni status. Pokazano je
od oštećene tolerancije na
ekti na pojedine značajne
i svoje specifičnosti, kao
i porast glukoze čak i kod
u primene inhibitora α -
mene drugih lekova koji
nt treba da unese glukozu
degradacije i apsorpcije

tipa 2 treba da dobiju
stva o pravilnoj ishrani i
Ovaj bigvanid predstavlja
u okolnostima kada nije
no istražiti komplikacije
ninurije, klinička procena
naime, većina pacijenata je
eki ili nedijagnostikovani
injenicom da u momentu

postavljanja dijagnoze vrednost A1C po pravilu znatno prevazilazi normalni opseg od 4 do 6%. Istovremeno, komorbiditeti koji su često prisutni (hipertenzija i dislipidemija) zahtevaju pažljiv pristup i adekvatan tretman. U slučaju da uvedena antihyperglikemijska terapija u toku 3-4 meseca nije postigla arbitrarni cilj kontrole glikemije, vrednost A1C $\leq 7\%$, potrebno je uvesti drugi hipoglikemijski lek. Sa praktičnog aspekta, kada se terapija prilagođava za individualnog pacijenta, osnovni cilj kontrole glikemije treba da bude dostizanje A1C vrednosti što bližih normalnim ($<6\%$), ali bez izazivanja značajnih hipoglikemija. U ovu svrhu je moguće primeniti različite kombinacije dva hipoglikemijska leka, koje ne sadrže metformin samo ukoliko se bigvanid ne podnosi ili je kontraindikovano. Slično, ako se na daljim kontrolama i merenjima A1C na svaka tri meseca ne dostigne terapijski cilj, u trećem koraku je potrebno uvesti trojnu terapiju, ili primeniti kombinaciju metformina i insulina (1, 4, 7). O raznovrsnosti mogućih kombinacija u trojnoj terapiji govore opcije koje su u algoritmu za kontrolu glikemije iz 2009. godine navela američka udruženja kliničkih endokrinologa. Naime, uz metformin koji treba da se primenjuje kao prva komponenta trojne terapije u svim slučajevima kada nije kontraindikovano, navedeno je sledećih šest kombinacija koje uvek sadrže jedan od mimetika inkretina: GLP-1 agonist sa tiazolidindionom, meglitinidom ili derivatom sulfonilureje, ili inhibitor DPP-4 sa tiazolidindionom, meglitinidom ili derivatom sulfonilureje (7).

U zaključku, savremena terapija dijabetesa tipa 2 zasniva se na izboru lekova iz čak osam klasa, koji na različite načine i u različitoj meri mogu da utiču na sekreciju insulina, osetljivost ciljnih tkiva na insulin, stvaranje glukoze u jetri i/ili brzinu ili obim apsorpcije glukoze. Ovu oblast karakterišu velika ulaganja u istraživanje, podsticana ogromnim potencijalnim tržištom, koja su praćena i relativno čestim uspesima, u smislu uvođenja novih terapijskih opcija. Uprkos tome, za sada se raspolaže sa samo jednim lekom, metforminom, za koji postoji konsenzus da se može smatrati dobrim terapijskim izborom za sve pacijente za koje nije kontraindikovano. Treba uočiti da je metformin razvijen za kliničku primenu u Francuskoj još 1957. godine, uveden je u Velikoj Britaniji 1958., u Kanadi 1972., a u SAD tek 1995. godine. Osnovni razlog za ovako sporo prihvatanje leka leži u potencijalu za razvoj laktičke acidoze, koji je bio posebno izražen sa kasnije napuštenim analogom, **fenforminom**. Tokom decenija istraživanja, razjašnjeni su rizici od primene metformina i uvedene adekvatne mere opreza. Ovaj primer bi mogao da bude dobar uzor za nove generacije hipoglikemijskih lekova, čiji bi razvoj morao uravnoteženije da obrađuje kako pitanja kliničke efikasnosti, tako i bezbednosti.

Literatura

1. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw Hill, New York, 2008; 2275-2304.
2. Powers AC, D'Alessio D. Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. McGraw Hill, New York, 2011; 1237-1273.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang and Dale's Pharmacology*, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh, 2011; 372-384.
4. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, Dagogo-Jack S, et al.; AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011; 17 Suppl 2: 1-53.
5. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
6. Grunberger G. Quo vadis nateglinide? Ten-year perspective. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2097-106.
7. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15: 540-59.
8. Boyle JG, Salt IP, McKay GA. Metformin action on AMP-activated protein kinase: a translational research approach to understanding a potential new therapeutic target. *Diabet Med* 2010; 27: 1097-106.
9. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO, de Vries EG. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 2010; 46: 2369-80.
10. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-22.
11. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011; 34: 1369-71.

Summary

In patients with... is aimed to contro... complications. It is in... agents may predomina... enhancement of insul... two types of incretin... inhibitors of dipeptid... glucose production -... and decrease of the... (amylin) analogs and... agonists and pramlint... orally. Currently, lifes... management of type... gliptins, sulfonylurea... therapy, as necessary... adjuncts to other th... profiles of different... therapy for individual

Keywords: met...
α-g

Pharmacology of oral hypoglycemic drugs

Miroslav M. Savić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of
Pharmacology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

In patients with diabetes mellitus type 2, non-insulin antihyperglycemic therapy is aimed to control symptoms of hyperglycemia and to limit microvascular complications. It is introduced early after diagnosis of the disease. Antihyperglycemic agents may predominantly act through one of four ways. The involved mechanisms are: enhancement of insulin secretion, through which act sulfonylureas, meglitinides and two types of incretin mimetics - glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) activity -gliptins; suppression of hepatic glucose production - biguanides; enhanced sensitivity to insulin - thiazolidinediones, and decrease of the rate or extent of glucose absorption: islet amyloid polypeptide (amylin) analogs and α -glucosidase inhibitors. With exception of GLP-1 receptor agonists and pramlintide, a synthetic form of amylin, all these drugs are administered orally. Currently, lifestyle modifications and metformin are the cornerstone of the initial management of type 2 diabetes mellitus, while the meglitinides, GLP-1 agonists, gliptins, sulfonylureas and thiazolidinediones represent components of dual or triple therapy, as necessary. Pramlintide and α -glucosidase inhibitors are mainly used as adjuncts to other therapeutic measures. Besides the mechanisms of action, safety profiles of different drug classes are of huge importance in governing the choice of therapy for individual patients.

Keywords: metformin, meglitinides, gliptins, sulfonylureas, thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors
