

İlaca Bağlı Glukoz ve İnsülin Bozuklukları

Müge Kökümer¹, Ahmet Özer Şehirli²

¹Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul - Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Ahmet Özer Şehirli
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıbbiye Cad. No: 49 Haydarpaşa 34668 İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: ozersehirli@hotmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 13 Eylül 2014 / September 13, 2014

ÖZET

İlaca bağlı glukoz ve insülin bozuklukları

İlaçlar hastalıkları tedavi ederken bazı durumlarda çeşitli yan etkiler gösterirler ve bu yan etkiler yeni hastalıkların gelişmesine sebep olabilir. Bu ilaca bağlı hastalıklardan bazıları da ilaca bağlı glukoz bozukluklarıdır. Bu hastalıkların zararlı etkileri önemsiz dereceden yaşamı tehdit eden boyutlar arasında değişebilir.

Yapılmış çalışmalarla ilaca bağlı glukoz bozukluklarına neden olan pek çok ilaç tespit edilmiştir. Özellikle risk altındaki hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalı, kullanımı en az indirilmeli veya kişi gözlem altında tutulmalıdır.

Ortaya çıkabilecek hastalığın belirti ve semptomları konusunda hasta eğitilmeli, bu tarz belirti ve semptomlar görüldüğünde bir sağlık kuruluşuna başvurması gerektiği söylenmelidir.

Anahtar sözcükler: ilaç, diyabet, insülin

ABSTRACT

Drug-induced glucose and insulin disorders

Medications cure the diseases, but sometimes adverse effects occur and these adverse effects cause new diseases. These drug-induced diseases include drug-induced glucose disorders. The clinical significance of drug-induced diseases ranges from negligible to potentially life-threatening.

The studies show that there are a few agents implicated in drug-induced glucose disorders. Particularly in patients at risk, health care providers avoid or minimize administration of suspect drugs and monitor the patients. Patients receiving medications that are known to cause drug induced diseases, should be educated about signs and symptoms and advised to consult the health care providers if they experience these signs and symptoms.

In patients with new-onset glucose dysfunction, the suspected drugs should be discontinued, if feasible. If the drug can not be discontinued or if the condition does not resolve after discontinuation, a new cure strategy may be required.

Key words: Drug, diabetes, insulin

GİRİŞ

Sağlık alanındaki gelişmeler ve teknolojinin ilerlemesiyle hastalıkların önlenmesi, teşhis ve tedavisi konusunda önemli noktalara gelinmiş, bu sayede hastalıklar büyük ölçüde kontrol altına alınmıştır. Bu olumlu gelişmeler çerçevesinde tedavi için gerekli olan ilacın faydasının yanında zararlı etkilerinin de olduğu görülmüştür. Öyle ki bu zararlı etkiler, önemsiz dereceden yaşamı tehdit eden boyutlara çıkmaktadır. Bu sebeple tedavi esnasında ilacın yarar-zarar riski göz önünde bulundurulmaktadır.

Yaşam süresinin uzaması, görülen hastalıkların ve kullanılan ilaç sayısının artmasıyla ilaçların yan etkisi sonucu görülen komplikasyonların sıklığı artmıştır. Hastanede tedavi gören hastalarda ölüm nedenleri arasında yan etkilere bağlı ölümler 4-6. sırada yer almaktadır. Lazarou ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre ABD’de advers ilaç

reaksiyonları nedeniyle yılda 100 000 ölüm görülmüş, 1,5-2 milyon kişi hastaneye başvurmuştur. Bunların %20-70’i önlenemez kabul edilen düzeydedir (1). Bu ilaç kaynaklı görülen yan etki ve hastalıklardan biri de ilaç kaynaklı insülin bozuklukları olup bu derlemenin amacı bu hastalıklara yol açan etkenlerin listelenmesi, yaşanan sağlık sorunlarının tedavisi ve diğer bilgilerin belirlenmesidir.

İlaca Bağlı Glukoz ve İnsülin Bozuklukları

İnsülin, plazma glukoz konsantrasyonunun artmasına cevap olarak pankreatik β hücrelerinden salınan ve glukozun karaciğer, kas ve yağlı dokular tarafından alınımını destekleyen bir hormondur. Glukojen sentezi, lipogenez ve protein sentezini uyarır; lipoliz ve hepatik glukonejenezini inhibe eder (2).

Sağlıklı bireylerde normal plazma glukoz konsantrasyo-

nu fizyolojik fonksiyonların devamı, beyin ve diğer dokuların enerji ihtiyacını karşılamak için gereklidir. İnsülin salgısı plazma glukoz konsantrasyonu düşüşüne bağlı olarak azalır. Plazma glukoz konsantrasyonu fizyolojik sınırın altına düştüğünde glukagon, adrenalin, büyüme hormonu ve kortizol gibi hormonlar salgılanır. Bu hormonlar glukoneogenez ve glukojenolizin uyarılması, insülin salınımının ve periferik glukoz kullanımının inhibe edilmesi ve lipolizin uyarılması gibi çeşitli etkilerle plazma glukoz konsantrasyonunu fizyolojik düzeye getirirler (3).

Hipoglisemi ve hiperglisemi plazma glukoz ve insülin konsantrasyonları arasındaki dengesizliğin sonucudur. İlaçlar insülin salgılanması, duyarlılığı, glukoneogenezdeki değişiklikler ve pankreatik β hücrelerine direkt sitotoksik etkiler gibi çeşitli mekanizmalarla hiperglisemi ve hipoglisemiye neden olabilirler (4).

İlaça Bağlı Hiperglisemi

Serum glukoz konsantrasyonunun 2 saatten fazla süre > 180 mg/dl olduğu durumlarda kişinin hiperglisemi içerisinde bulunduğundan söz edebiliriz. Hipogliseminin aksine akut hiperglisemi genellikle klinik olarak belirti ve semptom göstermez fakat diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum acil müdahale edilmesi gereken durumlardır.

İlaç Kaynaklı Hiperglisemiye Neden Olan İlaçlar ve Mekanizmaları

Hiperglisemiye neden olan ilaçlar ve mekanizmaları Tablo 1'de gösterilmiştir (4). Bu ilaçların bazılarının hiperglisemiye neden oluş mekanizmaları bilinirken bazılarının hala aydınlatılamamıştır.

Diyabetli hastalarda, metoprolol, propranolol ve atenolol gibi β blokörlerin tokluk plazma glukozunu yükselttiği görülmüştür (5). Yapılan bir çalışmada atenololun diyabet gelişimine katkısı bildirilmiş olup abdominal obezitesi olan kişilerde hiperglisemiye kötüleştirdiği görülmüştür. Bu çalışmada, hiperglisemi gelişmesi gibi metabolik yan etkilerin tedavi başlangıcından sonraki 9 hafta içinde görüldüğü belirtilmiştir. Tüm bunların aksine karvedilol ve nebivololun hiperglisemi gelişmesiyle bir ilişkisi görülmemiştir (6).

Tiazid diüretiklerinin hiperglisemi geliştirme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Buna rağmen insülin

Tablo 1: Hiperglisemiye Neden Olan İlaçlar ve Mekanizmaları

İlaç	Mekanizma
Atipik antipsikotikler	↓ periferik insülin duyarlılığı ↓ insülin salgılanması Kilo alımının desteklenmesi
β blokörler	↓ insülin salgılanması ↓ insülin duyarlılığı
Siklosporin	↓ insülin üretimi ↓ insülin salgılanması ↓ β hücresi volum ve fonksiyonu ↑ insülin rezistansı
Diazoksit	↓ insülin salgılanması ↓ insülin duyarlılığı
Diüretikler	↓ insülin salgılanması ↓ insülin duyarlılığı ↑ hepatik glukoneogenez
Glukokortikoidler	↑ glukoneogenez ↑ insülin rezistansı ↓ insülin salgılanması
Pentamidin	Pankreatik β hücrelerine direkt sitolitik etki Başlangıçta hipoglisemi Pankreatit
Proteaz inhibitörleri	↑ insülin rezistansı ↓ insülin salgılanması
Takrolimus	↓ insülin salgılanması ↓ insülin duyarlılığı Pankreatik adacık hücre toksisitesi
Terbutalin	↑ Glukoneogenez ve glukojenoliz ↓ periferik insülin duyarlılığı

direncini kötüleştirdiği, glukoz alımını inhibe ettiği ve insülin salınımını azalttığı kabul edilir. Yapılan çalışmalarda hidroklorotiyazidin tedavi başlangıcından sonraki 9-18 hafta içinde hiperglisemiye neden olduğu görülmüştür (7).

Atipik antipsikotik ilaçlardan olanzapin ve klozapinin şizofreni hastalarında kullanımında hiperglisemi riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (8). Antipsikotik ilaç almayan psikotik hastalara kıyasla klozapinle tedavinin birinci yılında Tip 2 diyabet gelişiminin tahmini risk oranı 7,44'tür. Olanzapinle bu oran 3,10 olarak bulunmuştur. Risperidonla ise bu oran daha düşük olup 0,88 olarak bildirilmiştir (9).

Kortikosteroidler inflamasyon kontrolünde sıklıkla kullanılan ilaçlardır ve hiperglisemiye neden oldukları iyi bilinmektedir (10). Kortikosteroidlerin bazı diyabetli hastalarda intraartiküler enjeksiyonda bile hiperglisemiye neden olduğu görülmüştür (11).

Siklosporin ve takrolimus transplantasyon sonrası organ redlerinin önlenmesi ve immun sistemin baskılanmasında

kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların sürekli kullanımı post-transplantasyon diyabetiyle sonuçlanır (12,13). Transplantasyondan sonra 36 ay içinde tahmini diyabet gelişme oranı %24 olarak bulunmuştur (14).

Proteaz inhibitörleri AIDS hastalarında antiretroviral tedavi amacıyla kullanılan bileşiklerdir ve tedavi sırasında hiperglisemi gelişme oranı %3 ile %17 arasında değişmektedir (15).

İlaça Bağlı Hiperglisemi İçin Risk Faktörleri

İlaç kaynaklı hiperglisemiye neden olduğu bilinen ilaçların kullanımı sırasında bu etkinin ortaya çıkmasını arttıran dengesiz beslenme, hareketsiz yaşam tarzı, hamilelik, obezite, hipertansiyon gibi bazı risk faktörleri mevcuttur ve bu ilaçların kullanımından önce bu risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

İlaç Kaynaklı Hipoglisemi

Serum glukoz konsantrasyonunun <60 mg/dl' nin altına düştüğü durumlarda hipoglisemi tanısı konulacak semptomlar görülmeye başlar. Beyin hücrelerinin hayati fonksiyonlarının devamının sağlanabilmesi için serum glukoz konsantrasyonunun belirli seviyelerde olması çok önemlidir. Şiddetli hipoglisemi tedavi edilmediği durumlarda koma ve ölüme sebebiyet verebilir.

İlaç Kaynaklı Hipoglisemiye Neden Olan İlaçlar ve Mekanizmaları

İlaç kaynaklı hipoglisemiye neden olan ilaçlar ve mekanizmaları Tablo 2'de gösterilmiştir (4).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullanan diyabet hastalarıyla yapılmış bir çalışmada bu hastalarda hipoglisemi riskinin 3-4 kat arttığı görülmüştür (16). Gerçek mekanizması tam olarak bilinmese de ADE inhibitörlerinin bradikinin artışına bağlı olarak insülin duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir.

İnsülin ve sülfonilüreler gibi antidiyabetik ilaçlarla tedavi olan hastaların akut veya kronik olarak alkol kullanmaları durumunda hipoglisemi açısından risk altında oldukları bilinmektedir (17). Alkolün glukoneogenezi inhibe ettiği, insülin salınımını arttırdığı ve ilaçların hipoglisemik etkilerini potansiyelize ettiği düşünülmektedir. Diyabet hastaları

Tablo 2: İlaç Kaynaklı Hipoglisemiye Neden Olan İlaçlar ve Mekanizmaları

İlaç	Mekanizma
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	↑ periferel insülin duyarlılığı
β blokörler	Hipoglisemik semptomları maskeler ↑ periferel glukoz alımı ↓ glukoneogenez
Etanol	↓ glukoneogenez Diğer ilaçların hipoglisemik etkilerini potansiyelize eder
Exenatide	Glukoz bağımlı insülin salınımını uyarır Glukagon salınımını baskılar
Fluorokinolonlar	Kesin bilinmiyor. İnsülin salınımını arttırıyor olabilir
İnsülin	↑ Glukoz kullanımı
Pentamidin	Pankreatik β hücrelerine sitotoksik etkiyle insülin salınımını arttırır
Pramlintid	Postprandial glukoz salgılanmasını baskılar
Kinin	↑ insülin salgılanması
Salisilatlar	↑ insülin salgılanması ve duyarlılığı
Sülfametaksozol	↑ insülin salgılanması
Sülfonilüreler	↑ insülin salgılanması

alkol kullanımında dikkatli olmalıdır.

Pentamidinle tedaviye başlanmasından sonraki 5-14 gün içinde hipoglisemi gelişme olasılığı %6-40 arasında bulunmuştur (18-20). Bu geniş aralık ırksal özelliklere (siyah ırkta daha fazla), ilacın kullanım şekline ve dozuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Pentamidinin pankreatik β hücrelerine direkt sitotoksik etkileri mevcuttur.

Fluorokinolonlar enfeksiyon tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir ve hipoglisemiye neden oldukları bilinmektedir. Bu durumdan farklı olarak gatifloksasinin yapılan çalışmalarda hem hipoglisemik hem de hiperglisemik etki gösterdiği saptanmıştır. Hipoglisemik etkisini kısa dönemde ATP duyarlı K⁺ kanallarını bloke ederek insülin sekresyonunu arttırmasına bağlı olarak gerçekleştirirken, hiperglisemik etkisini pankreastaki β hücrelerini tahrip etmesine, epinefrin ve histamin saliverilmesini arttırmasına bağlı olarak uzun dönemde gerçekleştirdiği gösterilmiştir (21).

1900'lü yılların başlarında, salisilatlar glukozürik etkilerinden dolayı yaşlı hastalarda diyabet tedavisinde kullanılmıştır fakat yan etkilerinden dolayı bu tedavi şeklinden vazgeçil-

miştir (22). Özellikle sülfonilürelerle birlikte kullanıldığında hipoglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Hipoglisemi gelişme mekanizması olarak insülin salınımını ve duyarlılığını arttırdığı, sülfonilüreleri protein bağlanma bölgelerinden ayırdığı ve renal atılımını arttırdığı belirlenmiştir (18,19,23).

İlaç Kaynaklı Hipoglisemi İçin Risk Faktörleri

İlaç kaynaklı hipoglisemiye neden olduğu bilinen ilaçların kullanımı sırasında bu etkinin ortaya çıkmasını arttıran ileri yaş, azalmış karbonhidrat alımı, aşırı alkol tüketimi gibi bazı risk faktörleri mevcuttur ve bu ilaçların kullanımından önce bu risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Korunma-Önlem

İlaç kaynaklı glukoz ve insülin düzensizliklerinin önlenmesine yardımcı bazı yaklaşımlar mevcuttur. Bunlardan bazıları şunlardır:

- Glukoz veya insülin düzensizliklerine neden olan ilacın kullanımından kaçınmak,
- Eğer mümkünse en kısa uygulama süresinde en düşük etkin dozda kullanmak,
- Şüpheli ilaçla etkileşime giren ilaçların kullanımından kaçınmak veya en aza indirmek,
- Düzenli kilo kontrolü,
- Riskli ilaçların kullanımında sonraki haftalarda düzenli tokluk glukoz takibi,
- Özellikle risk faktörlerine sahip hastalarda, şüpheli ilacın uygulanmasından önce tokluk plazma konsantrasyonlarını taban seviyede tutmak.

Yönetim

İlaç kaynaklı hiperglisemi ve hipoglisemi gelişmesi durumunda yaşanan olumsuzluklarla başa çıkabilmek adına bazı stratejiler geliştirilmelidir.

a) Hiperglisemi gelişmesi durumunda aşağıdaki yöntemler uygulanabilir:

- Eğer Diabetes mellitus gelişirse antidiyabetik ilaçlar uygulanmalı
- Uygun görüldüğü şekilde glisemik kontrol belirlenmeli
- Eğer mümkünse şüpheli ilaç kesilmeli veya dozu azaltılmalı
- Fiziksel aktivite de içeren yaşam tarzı ve beslenme değ-

şiklikleri uygulanmalı

- Mümkünse şüpheli ilacı en düşük etkili dozda ve en kısa sürede kullanmalı

b) Hipoglisemi gelişmesi durumunda ise şu yöntemlerin uygulanması faydalı olacaktır:

- Uygun görüldüğü şekilde hipoglisemiye tersine çevirecek glukoz, dekstroz, glukagon, diazoksit gibi tedaviler uygulanmalı,
- Uygun görüldüğü şekilde glisemik kontrol belirlenmeli,
- Eğer mümkünse şüpheli ilaç kesilmeli veya dozu azaltılmalı,
- Beslenme değişiklikleri uygulanmalı (sık ve az öğünler gibi),
- Mümkünse şüpheli ilaç en düşük etkili dozda en kısa sürede kullanılmalı.

Genel olarak bahsedilecek olursa sorun yaratan ilacın bırakılması ilaç kaynaklı hipoglisemi ve hiperglisemiye tersine döndürmesine rağmen bu strateji her zaman olası değildir. Proteaz inhibitörleri, atipik antipsikotikler veya takrolimusla tedaviye ara vermek uygun olmayabilir. Bazı vakalarda tedavi değişimi, kan glukoz konsantrasyonunu daha az şekilde etkiler. Örneğin, Spivak ve arkadaşları olanzapinin yerine onun terapötik eşdeğeri olan ziprosidon uygulandığında daha az diyabet vakası görüldüğünü tespit etmişlerdir (24). Ayrıca HIV Tip1 ile enfekte hastalarda proteaz inhibitörü yerine non-nükleozit revers transkriptaz veya abakavir verildiğinde insülin rezistansında kısa dönemli iyileşmeler görüldüğü rapor edilmiştir (25).

Sorunlu ilacın kesilmesinden sonra belirti ve semptomların düzelmesinin ve temel glisemik duruma dönme zamanı ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlıdır. Çoğu vakada ilaca bağlı hiperglisemi günler içerisinde geri döner fakat kilo artışı veya periferik insülin rezistansı aracılığıyla hiperglisemiye neden olan atipik antipsikotikler, proteaz inhibitörleri veya kortikosteroidlerde iyileşme daha uzun zaman alabilir. Bazı vakalarda ise etkiler geri dönüşümsüz olabilir (Örn.: pentamidine bağlı pankreatik β hücre yıkımı).

Hastalar İçin Bilgiler

Hipoglisemi veya hiperglisemiye neden olduğu bilinen ilaçları alan hastalar, belirti ve semptomlar, takip

testlerinin önemi ve medikal kontrol hakkında eğitilmedir.

Önceden diyabet tanısı konmuş hastalar kan glukoz konsantrasyonlarının daha sık izlenmesinin gerekliliği ve antidiyabetik rejiminin düzenlenmesinin gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir.

Hastalar glukoz ve insülin düzensizliğine neden olduğu

bilinen ilaçların kullanımının riskleri ve yararları hakkında eğitilmelidir ve şüpheli ilacın yalnızca medikal kontrol altında bırakılması önerilmelidir.

Sonuç olarak; bazı ilaçlar etki mekanizması dahilinde kan glukoz düzeylerinde değişikliklere neden olmaktadır. Bu durumda hasta önceden uyarılmalı ve gerektiğinde kişiye en yakın sağlık kuruluşuna başvurusu söylenmelidir.

KAYNAKLAR

- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients—a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279: 1200-1205.
- Wei X, Ke B, Zhao Z, Ye X, Gao Z, Ye J. Regulation of insulin degrading enzyme activity by obesity-associated factors and pioglitazone in liver of diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2014; 9: e95399.
- Laughlin MR. Normal Roles for Dietary Fructose in Carbohydrate Metabolism. *Nutrients*. 2014;6: 3117-3129.
- Dang DK, Pucino F, Ponte CD, Calis KA. Glucose and insulin dysregulation. In: Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug-induced diseases*. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda: 2010. p.571-585.
- Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyper-glycemia. *JAMA* 2001; 286:1945-1948.
- Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshes AL, Zineh I, Gums JG, Turner ST, Gong Y, Hall K, Parekh V, Chapman AB, Boerwinkle E, Johnson JA. Impact of abdominal obesity on incidence of adverse metabolic effects associated with antihypertensive medications. *Hypertension* 2010; 55:61-68.
- Ribeiro MC, Avila DS, Barbosa NB, Meinerz DF, Waczuk EP, Hassan W, Rocha JB. Hydrochlorothiazide and high-fat diets reduce plasma magnesium levels and increase hepatic oxidative stress in rats. *Magn Res*. 2013; 26: 32-40.
- Lean MEJ, Pajonk F-G. Patients on atypical antipsychotic drugs. *Diabetes Care* 2003; 26:1597-1605.
- Mahmoud R, Gianfrancesco F, Grogg A, Nasrallah HA. Differential effects of antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. In *Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*. San Juan, Puerto Rico, Dec. 10-14, 2001. p. 199
- Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009; 15:469-474.
- Kallock E, Neher JO, Safranek S. Clinical inquiries: do intra-articular steroid injections affect glycemic control in patients with diabetes? *J Fam Pract* 2010; 59:709-710.
- Mora PF. Post-transplantation diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2005; 329:86-94.
- Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1411-1418.
- Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr* 2007; 17:97-102.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [article online]. Available from <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 22 April 2011.
- Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Pearce H, Evans JM, Newton RW, Jung RT, MacDonald TM. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:1363-1367.
- Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health* 1990;23:40-54.
- White JR, Campbell RK. Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:789-802.
- White JR, Campbell RK. Drug-drug and drug-disease interactions and diabetes. *Diabetes Educ* 1995; 21:283-289.
- Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 741-745.
- Lodise T, Graves J, Miller C, Mohr JF, Lomaestro B, Smith RP. Effects of gatifloxacin and levofloxacin on rates of hypoglycemia and hyperglycemia among elderly hospitalized patients. *Pharmacotherapy*. 2007; 11:1498-1505.
- Williamson RT. On the treatment of glycosuria and diabetes mellitus with sodium salicylate. *Br Med J* 1901;1:760-762.
- Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Pyle L, Staten MA, Shoelson SE. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152:346-357.
- Spivak B, Alamy SS, Jarskog LF, Sheitman BB, Lieberman JA. Ziprasidone alternative for olanzapine-induced hyperglycemia. *Am J Psychiatr*. 2002;159:1606.
- Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG, Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31: 257-275.