

Eksenatid Kullanımının Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Geliş tarihi : 22.09.2011
Düzeltilme tarihi : 09.11.2011
Kabul tarihi : 16.11.2011

Pınar Erkekoğlu*, Belma Koçer Gümüsel*, Gönül Şahin,*^o

Giriş

Diabetes mellitus kan glikoz düzeylerinin vücudun yeteri kadar insülin üretmemesi veya insüline cevap verememesine bağlı olarak yüksek olduğu bir hastalıktır. Kan şekerinin yüksekliği ciddi komplikasyonlara ve erken ölümlere neden olabilir^{1,2}. Vücudun insülin üretmesinde bir sorun varsa, diyabet “Tip 1”; eğer vücut insülini etkin bir şekilde kullanamıyorsa veya kişide insülin rezistansı varsa (yani vücut üretilen insüline yeteri kadar cevap veremiyorsa) “Tip 2” olarak sınıflandırılır². Ayrıca daha önceden bir diyabeti olmayan hamilelerde hamilelik süresince gelişen ise “gestasyonel diyabet” olarak adlandırılır³. Yaşlanan popülasyon, ileri yaş mortalite oranındaki düşüş, hareketsiz yaşam tarzı ve obezite diyabet görülme sıklığındaki artışa neden olan en önemli unsurlardır⁴.

Antidiyabetik ilaçlar diyabetin tedavisinde kullanılan ve çeşitli mekanizmalarla kan şekerini düşürmeyi sağlayan ilaçlardır. Bu ilaçlar “hipoglisemik ajanlar” veya “antihiperlisemikler” olarak da adlandırılırlar ve oral olarak kullanılanlar veya insülin gibi enjeksiyonla uygulanan ajanlar olarak iki gruba ayrılırlar. Antidiyabetik ilaçlar arasında yer alan “peptit analogları”, “inkretinmimetikler”, “dipeptitil peptitaz 4 inhibitörleri (DPP-4 inhibitörleri)”, “amelin analogları” ve “glukagon benzeri peptit analogları ve agonistleri” olarak dört sınıfa ayrılırlar. Bu derlemede

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji A.B.D., Sıhhiye, Ankara

^o Corresponding author: E-mail: sahingnl@gmail.com

“glukagon benzeri peptit analogu ve agonisti” olan ilaçlardan biri olan “eksenatid”den bahsedilecektir⁵.

Glukagon Benzeri Peptid (GLP) analogları ve agonistleri

Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1)

“İnkretinler” yemek sonrası henüz kan glikozu yükselmeden pankreastaki Langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinden insülin salımını artıran gastrointestinal hormonlardır. Ayrıca Langerhans adacıklarındaki α -hücrelerinden glukagon salımını da inhibe ederler. Bu hormonlar “glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1)” ve “gastrik inhibitör peptit (glikoz bağımlı insülinotrofik peptit, GIP)”dir⁶.

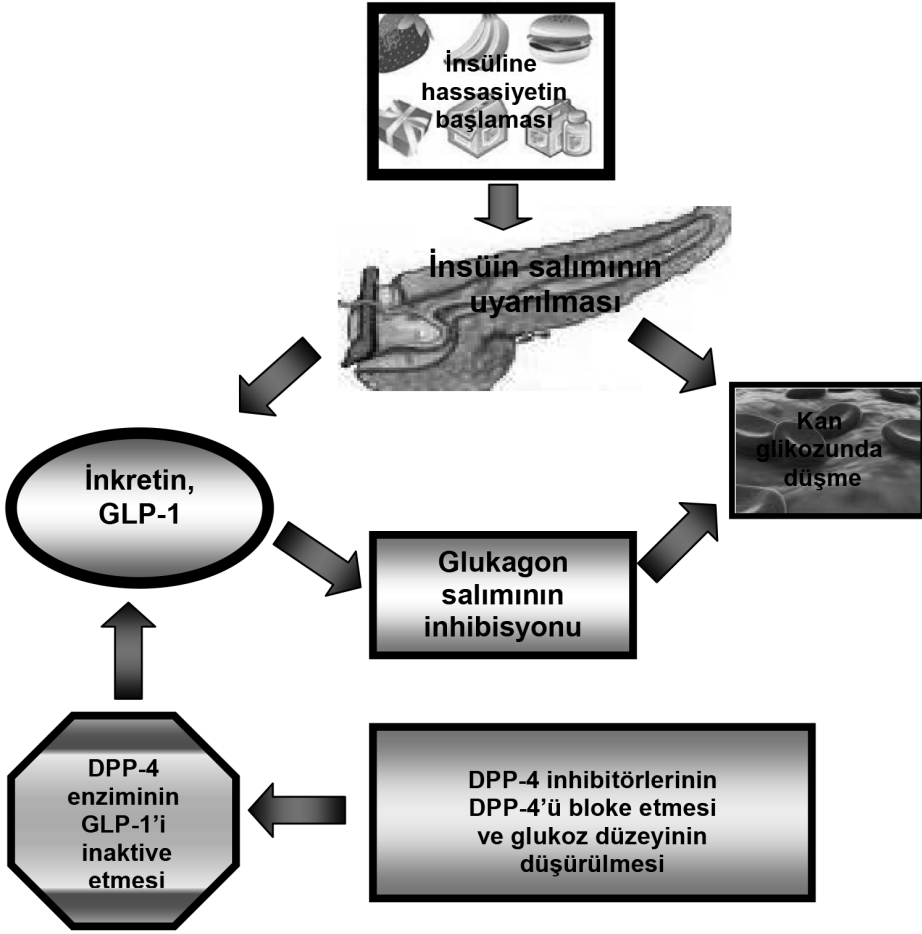
GLP-1 proglukagon geninden türevlenen bir transkripsiyon faktörüdür. Vücutta GLP-1’in temel kaynağı GLP-1 bir bağırsak hormonu olarak salgılayan intestinal L hücreleridir. GLP-1’in biyolojik olarak aktif formları GLP-1-(7-37) ve GLP-1-(7.36)NH₂’dir. GLP-1 salımı ince bağırsak lümeninin karbonhidrat, protein ve lipid gibi “sekretagoglar”a teması ile başlar. Dolaşıma girdiğinde GLP-1’in yarı ömrü 2 dakikadır ve hızlı bir şekilde aynı GIP gibi dipeptitil peptitaz-4 (DPP-4) tarafından parçalanır⁷.

GLP-1’in ve analoglarının diyabet tedavisinde fizyolojik etkileri Şekil 1’de verilmiştir ve bu hormonun kullanılmasını beraberinde getirmiştir. Bu özellikler şunlardır⁸:

- İnsüline hassasiyetin başlatılması
- Glikoz-bağımlı bir şekilde pankreastan insülin salımının artırılması
- Pankreastan glukagon salımının azaltılması
- β -hücrelerinin büyümesinin ve insülin gen ekspresyonunun artışı
- Midede asit sekresyonunu ve boşalmanın inhibisyonu
- Tokluk hissini artırarak yiyecek alımının azaltılması

Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1) agonistleri

“Glukagon benzeri (GLP) peptit analogları ve agonistleri” GLP-1 reseptörüne bağlanarak, pankreas β -hücrelerinden insülin salımını arttıran



Şekil 1

GLP-1'in ve analoglarının fizyolojik etkileri

GLP-1: glukagon benzeri peptit-1; **DPP-4:** dipeptitil peptitaz-4; **DPP-4:** dipeptitil peptitaz-4 inhibitörleri

ilaçlardır. Endojen GLP-1'nin yarı ömrü çok kısa olduğu için, GLP-1 analogları yerine uzun yarı ömürleri ile uzun süre insülin salımını daha uzun süre sağlayan GLP-1 agonistleri ilaç olarak geliştirilmişlerdir⁹.

Eksestatid

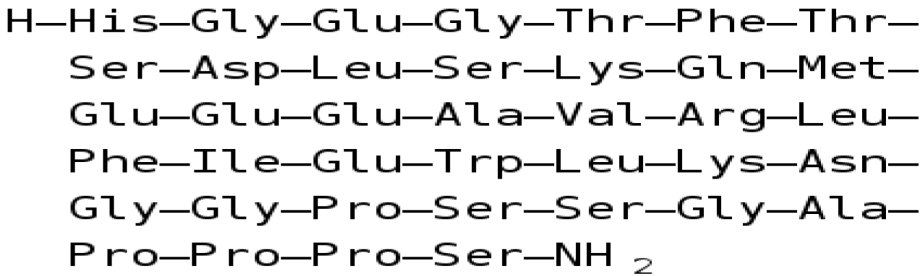
Eksestatid tip 2 diyabette kullanımı onaylanmış bir GLP reseptör agonisti ve "inkretin mimetik"idir. Oral antidiyabetiklerle tedavi edilemeyen

diyabetin tedavisinde önerilmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, pankreatik β -hücrelerinden akut glikoz-bağımlı insülin salımını artırarak açlık ve postprandiyel glisemik kontrolü sağlayan ve gastrik boşalmayı geciktirerek erken tokluk hissini sağlayarak etki gösteren bir ilaçtır. Ayrıca artmış glukagon salımını azaltmaktadır. Eksenatid molekülü GLP ile %53 oranında homoloji gösterir. Bu da DPP-4 tarafından parçalanmasına karşı moleküle rezistans kazandırır ve yarı ömrünü uzatır^{10,11}. 39 aminoasitten oluşan bir polipeptit yapısındadır. Bu molekül aslında "Gila canavarı (Heloderma suspectum)" adı verilen bir kertenkelenin tükürüğünde bulunan bir hormon olan "eksendin-4"ün sentetik bir türevidir¹². Yapısı Şekil 2'de verilmiştir.

İlaç A.B.D.'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay alarak Nisan 2005 yılında kullanıma girmiştir ve "inkretinmimetikleri" grubunda kullanımına izin verilen ilk ilaç olmuştur. Avrupa Birliği'nde ise Kasım 2006'da tip 2 diyabetin tedavisi için metformin ve/veya sulfonilüre türü ilaçlarla yeteri kadar glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda bu ilaçlarla birlikte kombine kullanımına izin verilmiştir¹³. Ülkemizde ise 2008 yılında ruhsat almıştır. İlacın 5 μ g ve 10 μ g'lık subkutan formları mevcuttur.

Farmako/Toksikokinetik Özellikler

Subkutan uygulamayı takiben, eksenatid plazma pik konsantrasyonuna ortalama 2.1 saatte ulaşır. Ortalama pik eksenatid konsantrasyonu (C_{max}) 211 pg/mL'dir. 10 μ g eksenatid uygulamasını takiben tüm zaman-konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan (AUC_{0-inf}) 1036 pg/saat/mL'dir. AUC terapötik 5 μ g ve 10 μ g'lık dozlarla orantılı olarak art-



Şekil 2
Eksenatidin Yapısı

maktadır. Ayrıca C_{max} değeri de doza bağımlı olarak artar. Eksenatidin subkutan olarak abdomen, üst bacak veya üst kola uygulanması ile absorpsiyonu değişmemektedir. Subkutan uygulamayı takiben eksenatidin sanal dağılım hacmi 28.3 L'dir^{14,15}.

Eksenatid temel olarak glomerüler filtrasyon ve bunu takiben proteolitik degradasyon ile elimine edilir. İlacın insanlardaki sanal klerensi 9.1 L/saatir. Ortalama yarılanma ömrü 2.4 saattir. İlacın farmakokinetik özellikleri doz bağımlı değildir. Birçok kişide eksenatid konsantrasyonları uygulamadan yaklaşık 10 saat sonraya dek ölçülebilir düzeyde kalmaktadır^{14,15}.

Postprandiyel ve Açlık Glikoz Düzeylerine Etkisi

Eksenatid subkutan uygulamayı takiben postprandiyel glikoz düzeylerini azaltmaktadır¹⁶. İlacın uygulanmasını takiben anında bir insülin salınımı gözlenir ve kan glikoz düzeyleri plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde birinci saatin sonunda azalır¹⁵.

Ters etkiler

1. *Hipoglisemi*: İlacı kullananların %2.44'ünde hipoglisemi görüldüğü bildirilmiştir¹⁷⁻²⁰. İlaç sulfonilüre türü bir antidiyabetikle alınırsa riskin arttığı belirlendiği için, kombine terapi alan hastalarda sulfonilüre grubu ilacın dozunun minimize edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Diğer taraftan, ilacın metformin veya tiyazolidinedion türü bir oral antidiyabetikle birlikte alınmasının hipoglisemi riskini artırmadığı belirtilmektedir¹⁴.

2. *Gastrointestinal şikayetler*: Dehidratasyonla sonuçlanan bulantı, kusma ve diyare görülebilir. Ayrıca dispepsi, abdominal distansiyon ve ağrı, konstipasyon, şişkinlik, ölümlü sonuçlanabilen akut/hemorajik ve nekrotik pankreatit ortaya çıkabilir. Ayrıca gastrointestinal reflü hastalığı görülebilir²¹⁻²³.

Eksenatidi günde 2 kez 10 µg dozda kullanan hastaların %45-51'inde ilk 8 haftada bulantı görüldüğü bildirilmiştir^{17,20,24}. Kusma ise, ilk 8 haftada hastaların %12-17.4'ünde görülmektedir. Takiben bulantı azalır; ancak bulantının 10 µg'lık formu kullanan hastaların %2.82'sinde, kusmanın %3.2'sinde ve diyarenin %2.35'inde devam ettiği bildirilmiştir¹⁷⁻¹⁹. Bulantı, kusma ve diyare gibi durumların ilacın 10 µg'lık formunu günde 2 kez kullanan hastalarda 5 µg'lık formunu günde 2 kez kullanan

hastalara göre daha sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir¹⁷. Ayrıca bulantı ve kusmadaki artışla beraber ilacı kullanan hastaların vücut ağırlıklarının da azaldığı belirtilmiştir²⁵. İlacın neden olduğu bulantının etiyojisi tam olarak bilinmemektedir; ancak bunun ilacın mide boşaltmasını geciktirmesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır^{17,20,24}. İlacı bu nedenle bırakmak isteyen hastaların oranı %3-9 olarak verilmektedir¹⁷⁻¹⁹.

Eksenatidin pankreatit oluşturma risk oranı ilacı kullanan 1000 hastada 0.34-0.44 arası olarak verilmiştir²⁶. İlacın pankreatit riskini 2.83 kat (%95 güvenlik aralığı 2.61 – 3.06) artırdığı belirtilmiştir. Ancak tip 2 diyabetin de pankreatit riskini 3-4 kat artıran önemli bir faktör olduğu unutulmamalıdır^{27,28}. Diğer taraftan, tip 2 diyabet ile beraber görülen obezitenin de ilacın kullanımıyla ortaya çıkabilecek pankreatitin ciddiyetini ve mortalite oranını artırabileceği bildirilmektedir²⁹. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'ne bugüne dek ilacı kullanan hastalarda 30 akut pankreatit ve 6 hemorajik ve nekrotik pankreatit vakası bildirilmiştir. 2009 yılında yapılan bir çalışmada, eksenatid veya sitagliptin kullanan hastalarda gelişebilecek pankreatit riski metformin ve gliburid kullanan hastalarla karşılaştırılmış ve iki grup arasında bir fark bulunmamıştır³⁰. Her ne kadar eksenatid ve pankreatit arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar devam etse de, riskin genel diyabetik popülasyondan daha büyük olmadığı belirtilmektedir^{31,32}.

1. *Nörolojik yakınmalar*: Heyecanlı hissetme hali, somnolens, tat almada değişiklikler ve baş dönmesi görülebilir. Ayrıca ilacın 10 µg'lık formunu hastaların %4.7-8.9'unda baş ağrısı görüldüğü bildirilmiştir¹⁷⁻²⁰.

2. *Alerji, hipersensitivite*: İlacı kullanan hastaların %40-50'sinin anti-eksenatid antikorları geliştirdiği belirlenmiştir; ancak bu antikorların titresi düşüktür ve zamanla ortadan kalkar. Antikor geliştiren veya geliştirmeyen hastaların arasında gerek ters etkiler gerekse tedavi etkinliği yönünden bir fark görülmediği bildirilmiştir^{18,20,33,34}. "Glikoz Düzeylerini Düzeltmek için Diyabetin Kontrolü (AC2993: Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes, AMIGO)" çalışmasında antikor geliştiren ve geliştirmeyen hastaların glikozillenmiş hemoglobinin (HbA1c) düzeylerinin birbirine yakın olduğu belirlenmiştir ve antikor geliştiren hastaların yalnızca %6'sının glisemik kontrole yanıtının daha düşük olduğu gözlenmiştir¹⁵. Enjeksiyon bölgelerinde reaksiyonlar, jeneralize prurit, maküler veya papüler isilik, anaflaktik reaksiyonlar ve anjiyoödem gelişebilir. Ayrıca göz alerji sıklığında artış olabilir¹⁵.

3. *Renal ve üriner bozukluklar:* Renal fonksiyonlarda azalma, artmış serum kreatinin düzeyleri ve akut renal yetmezlik ortaya çıkabilir^{15,35}. Eksenatid kullanan hastalarda ortaya çıkan renal yetmezliğin bulantı, kusma ve azalan sıvı alımıyla ortaya çıktığı belirlenmiştir³⁶. Linnebjerg ve ark. tarafından yapılan ve tek doz eksenatidin (5 ve 10 µg) renal yetmezlikteki farmakokinetiğinin incelendiği bir çalışmada ilacın klerensinin orta derecede renal yetmezliği olanlarda %36 arttığı ve AUC'sinin 1.68 kat yükseldiği bulunmuştur³⁷.

4. *Enfeksiyonlar:* Nazofaranjit, sinüzit, grip benzeri sendrom, viral enfeksiyon sıklığında artış (özellikle solunum yollarında) görülebilir^{15,35}.

5. *Diğerleri:* Asteni, hiperhidroz, terleme, diş ağrısı, artralji, öksürük görülebilir^{17,20,24,35}.

İlaç etkileşmeleri

Eksenatid mide boşalma zamanını geciktirdiği için oral olarak kullanılan bazı ilaçların absorpsiyon oranını etkileyebilir. Antibiyotikler veya oral kontraseptifler gibi etkin plazma konsantrasyonuna çıkmadan etki göstermeyen ilaçların eksenatid alımından en az 1 saat önce alınmaları gerekmektedir³⁸.

Blase ve ark. tarafından randomize, tek-kör, plasebo-kontrollü ve 39 sağlıklı bireyde yapılan bir çalışmada 10 µg eksenatid kullanımının 1000 mg asetaminofenin farmakokinetiği üzerine etkileri incelenmiştir. Eksenatidin asetaminofen ile arasındaki kullanım süresine bağlı olarak (-1, 0, +1, +2 ve +4 saatler) asetaminofenin AUC_{0-12 saat} düzeylerini %11-24 arası ve C_{max} düzeyini %37-56 azalttığı belirtilmiştir³⁹.

Kothare ve ark. tarafından günde iki kez 10 µg eksenatid kullanan 21 sağlıklı erkek bireyde yapılan bir diğer çalışmada eksenatidin oral digoksinin farmakokinetiğine etkileri incelenmiş, digoksinin C_{max} düzeyinin %17 azaldığı; ancak digoksin konsantrasyonlarının terapötik düzeylerde kaldığı belirlenmiştir⁴⁰.

Eksenatidin varfarinin farmakokinetik ve farmakodinamiği üzerindeki etkilerini inceleyen çift zamanlı, açık tanımlı, fiks-sekanslı bir çalışmada, günde iki kez 10 µg eksenatid ile birlikte 25 mg varfarin kullanan 16 sağlıklı bireyde varfarinin AUC_{0-inf}, C_{max} düzeylerinin ve farmakodinamiğinin belirgin bir şekilde etkilenmediği belirtilmiştir⁴¹. Ancak eksenatid ile beraber varfarin kullanan bireylerde kanamaların olduğu ilacın

piyasaya çıkmasından sonraki zaman diliminde rapor edilmiştir³⁸. Eksenatidin ilaç etkileşimleri Tablo I'de verilmiştir.

Riskli gruplarda kullanımı

1. *Gebelik/Emzirme*: İlacın hamilelik kategorisi C'dir. Hamile kadınlarda yapılmış yeterli ve kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında yarı damak, düzensiz iskelet gelişimi ve artmış neonatal ölümlere rastlanmıştır. Eksenatidin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak farelerde yapılan araştırmalarda, subkutan uygulamayı takiben eksenatidin %2.5 oranında anne sütüne geçtiği bildirilmiştir^{15,42}.

2. *Pediyatrik Popülasyon*: Eksenatidin çocuklarda kullanımının güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur. Ancak tip 1 diyabeti olan adölesanlarda yapılan çalışmalarda ilacın postprandiyel hiperglisemeyi önlemede etkin olduğu bulunmuştur^{15,43}.

3. *Geriyatrik Popülasyon*: Yaşın eksenatidin farmakokinetiğini etkilemediği bildirilmiştir. 282 adet 65 yaş üstü ve 16 adet 75 yaş üstü hasta kullanılarak yapılan çalışmada ilacın güvenirliliği ve etkinliğinin yaşa bağlı olarak değişmediği bulunmuştur. Ancak geriyatrik hastaların renal fonksiyonlarında bir azalma olabileceği için ilacın dozuna bu popülasyonda dikkat edilmelidir^{15,37,44}.

4. *Renal yetmezlik*: Eksenatid son evre renal hastalığı olan veya renal yetmezliği olup kreatinin klirensi <30 mL/dak olan hastalarda kullanılmamalıdır; hafif renal yetmezlikte (kreatinin klirensi 50-80 mL/dak) ise doz ayarlamasına gerek yoktur, ancak orta derecede renal yetmezlikte (kreatinin klirensi 30-50 mL/dak) ise doz ayarlaması gerekmektedir. Böbrek transplantasyonu olan hastalarda ise dikkatli kullanılmalıdır⁴⁵.

5. *Hepatik yetmezlik*: Akut veya kronik hepatik yetmezliği olan hastalarda eksenatidin farmakokinetiği üzerine bir çalışma bulunmamaktadır. Eksenatid primer olarak böbreklerde elimine edildiği için hepatik disfonksiyonun eksenatidin kan konsantrasyonlarını etkilemeyeceği belirtilmektedir. Eksenatidin alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) düzeyleri yüksek olan kişilerde düşüşler sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca eksenatid kullanımı ile kilo veren hastalarda ALT düzeylerindeki düşüşün daha belirgin olduğu gözlenmiştir⁴⁶.

TABLO I
Eksenatid'in Diğer İlaçlarla Etkileşmeler

Eksenatid'in Etkileştiği İlaç	Etkileşmenin Sonuçları
Varfarin	Beraber kullanımları sonucu kanama riskinin arttığı belirtilmiştir. Varfarinle beraber eksenatid kullanan hastalarda protrombin zamanı ve eksenatidle beraber değişimi belirlenmelidir. Stabil bir protrombin zamanı elde edildikten sonra iki ilaç bir arada kullanılabilir.
Asetaminofen	Eksenatid enjeksiyonunu takiben asetaminofen alınması, asetaminofenin AUC'sini azaltır.
Digoksin	Oral digoksin uygulanmasından önce eksenatid alınması, digoksinin C_{max} 'ini azaltır ve T_{max} 'ını geciktirir. Bu durumda ilacın maksimum etkinliğe ulaşma süresi gecikir ve maksimum konsantrasyona ulaşma sağlanamaz.
Lovastatin	Oral lovastatin uygulamasından 30 dakika önce eksenatid kullanımı, lovastatinin AUC ve C_{max} değerlerini azaltmaktadır. Bu durumda maksimum konsantrasyona ulaşma sağlanamaz.
Lisinopril	Oral lisinopril uygulamasından önce eksenatid kullanımı, lisinoprilin AUC ve C_{max} değerlerini değiştirmez; ancak T_{max} değerini 2 saat geciktirir. Bu durumda ilacın maksimum etkinliğe ulaşma süresi gecikir ve maksimum konsantrasyona ulaşma sağlanamaz.
Oral Kontraseptifler	35 mg etinil estradiol ve 150 mg levonorgestrel içeren oral kontraseptiflerin eksenatid ile beraber kullanımı, kontraseptifin C_{max} 'ini azaltır ve T_{max} 'ını geciktirir. Bu durumda ilacın maksimum etkinliğe ulaşma süresi gecikir ve maksimum konsantrasyona ulaşma sağlanamaz.

Eksenatid ve Serum İnsülin Düzeyleri

Eksenatid alımından sonra geçen ilk 3 saatte serum insülin düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir⁴⁷. Serum insülin düzeylerindeki artışın doz-bağımlı olduğu belirtilmektedir⁴⁸. İlacın 0.1-0.4 mg/kg subkutan dozlarının postprandiyal serum insülin konsantrasyonlarında belirgin bir artış yapmadığı belirtilmiştir; ancak ilaçla beraber artış gösteren insülin konsantrasyonlarının ilacın tüm uygulanan dozları ile bazal düzeyine düşmediği; ancak plasebo uygulaması ile 8 saat sonra bazal düzeye bir düşüş görüldüğü belirlenmiştir⁴⁷. 30 dakika boyunca 50 ng/dak i.v. ve takiben 270 dakika boyunca 25 ng/dak i.v. eksenatid uygulanan tip 2 diyabet hastalarında, i.v. serum fizyolojik verilen kontrol grubuna göre glikoz-stimüle insülin düzeylerinde belirgin bir artış gözlenmiştir⁴⁹.

Eksenatid ve Plazma Glukagon Düzeyleri

Glukagon düzeylerindeki post-prandiyel artışlar 0.1 mg/kg ve üzeri eksenatid uygulaması ile suprese edilebilmiştir⁵⁰. Bir diğer çalışmada ise 5 gün boyunca 0.1 mg/kg eksenatid uygulaması ile plazma glukagon düzeylerinin düşürülebildiği gösterilmiştir⁴⁷. Diğer taraftan, ilaç öglisemik veya hipoglisemik durumlarda plazma glukagon düzeylerini etkilememektedir⁴⁷.

Eksenatid ve C-Reaktif Protein Düzeyleri

Uzun dönem (82 hafta) eksenatid terapisi gören 178 hastada C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir. Multipl regresyon analizi ile VKİ, HbA1c ve CRP düzeylerindeki azalmanın korelasyon gösterdiği belirlenmiştir⁵¹.

Eksenatid ve Lipid Profili

Buse ve ark.'nın yaptığı ve daha önce sözü geçen çalışmaya katılan hastaların lipid profilleri de incelenmiş ve eksenatid kullanan hastaların düşük dansiteli lipoproteinlerinde (LDL) ve apolipoprotein B'lerinde belirgin düşüşler gözlenmiştir¹⁷. Günde iki kez 10 mg eksenatid kullanımıyla, günde iki kez insülin aspart kullanımının lipid profili üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı ve tip 2 diyabetli 52 hastanın dahil olduğu bir çalışmada, 1 yıl sonunda çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), LDL, ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ölçümleri yapılmıştır. Her iki ilaçla da VLDL, LDL ve HDL partikül büyüklüğünde artışlar belirlenmiştir; ancak eksenatidin total ve büyük partikül çaplı HDL oranlarını insülin asparta göre daha belirgin düzeyde artırdığı gözlenmiştir⁵². Bir diğer çalışmada ise, eksenatidin 3.5 yıl boyunca lipid profili üzerine etkileri incelenmiş ve bu süre sonunda ilacın trigliserit miktarını %12, total kolesterol miktarını %5 ve LDL kolesterol miktarını %24 azalttığı belirlenmiştir⁵³.

Eksenatid ve Kan Basıncı

Eksenatid ile insülin glarjinin kan basıncı üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sistolik kan basıncında ortalama -4.12 mmHg'lık bir düşüş görülmüş, eksenatid ile glarjin karşılaştırıldığında ise eksenatidin -0.57 mmHg daha fazla düşüş sağladığı ve bunun glarjine göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir⁵⁴. Diğer taraftan,

eksenatidin insülin aspart ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş, ekstenatid ile sistolik kan basıncında görülen 5 mmHg ve diastolik kan basıncında görülen 2 mmHg'lık azalmaların insülin aspart grubuna göre anlamlı olduğu belirlenmiştir⁵⁵.

Eksenatid ve Kanser Riski

Eksenatid metabolik aktivasyon varlığında veya yokluğunda Ames testinde mutajenik etkisi bulunmamış, diğer testler ile klastojenik etkisi olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca Chinese hamster ovary (CHO) hücrelerinde yapılan kromozomal aberasyon testlerinde de mutajenik veya klastojenik olmadığı bildirilmiştir^{15,56}. Diğer taraftan, ekstenatidin pankreatik kanser hücreleri olan MiaPaCa2 ile Panc-1 ve meme kanseri hücreleri olan MCF7 ve HER-18'in çoğalmalarını etkilemediği belirlenmiştir⁵⁷. Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan ve 104 hafta süren bir çalışmada, günlük 18, 70, veya 250 µg/kg subkutan ekstenatid uygulamasının kanser ile ilişkisi araştırılmıştır. İlacın tüm dozlarda benign tiroid C-hücre adenomalarına neden olduğu (sırasıyla %14, %11 ve %23) belirlenmiştir⁵⁸. Fareler üzerinde yapılan 104 haftalık bir diğer çalışmada 18, 70, veya 250 µg/kg subkutan ekstenatid uygulamasının, en yüksek doz dahil herhangi bir tümör oluşumunu indüklediği saptanmıştır^{56,59}.

Eksenatid ve Fertilite

6, 68, veya 750 µg/kg subkutan ekstenatid uygulamasının erkek ve dişi farelerde herhangi bir fertilite bozukluğuna yol açmadığı belirlenmiştir⁵⁹.

Eksenatid ve B-Hücre Fonksiyonları

Homeostatik model değerlendirmesi (HOMA) kullanarak yapılan çalışmada 0.08 mg/kg/gün ekstenatid kullanımının pankreatik β-hücre fonksiyonlarını 14. ve 28. günlerde bazal düzeye göre %50-100 artırdığı belirlenmiştir⁶⁰.

Eksenatid ve Glikozillenmiş Hemoglobin

Bilindiği gibi HbA1c Hb'nin yüksek derecede glikoza maruziyeti sonucu non-enzimatik olarak oluşan bir glikoproteindir. Hb'nin glikozillenmesindeki artış kardiyovasküler hastalıklar, nefropati ve en önemlisi diyabet

ile ilişkilendirilmektedir. Diyabet hastalarında HbA1c'nin takibi hastalığın seyrinin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir⁶¹. Plasebo kontrollü çalışmalarda, eksenatidin doz-bağımlı olarak HbA1c düzeylerini azalttığı belirtilmiştir ve oral antidiyabetiklere göre eksenatidin HbA1c düzeylerini anlamlı bir şekilde azalttığı ve HbA1c<7 olan hastaların eksenatid grubundaki oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir^{17,18,20}.

Üç büyük plasebo-kontrollü klinik çalışmada toplam 974 hastanın 217'si 3 yıllık günde iki kez eksenatid 10 mg tedavisini tamamlamış ve bu hastaların hepsinde HbA1c düzeylerinde belirgin bir azalma saptanmıştır. 104. haftanın sonunda ilk 2 yıla göre %0.2'lik daha belirgin bir düşüş olurken, 3. yılın sonunda bu düşüş %1 daha belirgin olarak görülmüştür⁴⁶.

Kilo ve glisemik kontrol arasındaki yakın ilişki dikkate alındığında, eksenatid kullanan 314 kilolu hastada VKİ'de görülen düşüşlerle beraber HbA1c'deki belirgin azalma ilacın kilo kaybını indüklemesinden bağımsız olarak sağlanmaktadır ve %0.7-1.7 arasında VKİ'deki azalma ile orantılı olarak düşüş gösterir⁶². Ayrıca metformin ve sülfonilüre türü antidiyabetik kullanan hastalarda eksenatidin insülin glarjin ile benzer glisemik kontrol oluşturduğu, bazal VKİ değerlerinden bağımsız olarak kilo kaybı sağladığı belirtilmiştir³³.

Eksenatid ve Obezite

Eksenatidin mide boşalma zamanını geciktirmesi postprandiyel kan glikoz düzeyini stabilize eder. Aynı zamanda santral olarak açlığı basıkıladığı için kilo kaybı sağlar⁶³. Eksenatidin vücut ağırlığını doz bağımlı bir şekilde azalttığı belirlenmiştir¹⁷⁻²⁰. AMIGO adlı üç Faz III çalışmasında hipoglisemik tedaviye eksenatid yardımcı ilaç olarak eklenmiş ve 30 hafta boyunca eksenatid ve metformin, eksenatid ve sülfonilüreler ve her iki terapinin kombinasyonu ile belirgin kilo kaybı sağlanmıştır^{15,17,18,20}. İnsülin kullanan hastalarda ilk vücut ağırlığına göre belirgin bir ağırlık artışı gözlenirken, eksenatid kullanan hastalarda bu gruba göre belirgin bir düşüş ($p<0.001$) izlenmiştir^{33,55,64}. Vücut ağırlığındaki azalma bulantı gözlenmeyen hastalarda 1.9 kg olarak belirlenmişken, bulantı görülen hastalarda 2.3 kg'lık bir azalma görülmüştür³³. Barnett ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, insülin glarjin ve eksenatid kullanan hastalarda vücut ağırlığı değişimleri karşılaştırılmış, eksenatid kullanan hastalarda gözlenen 2.35 kg'lık azalışın takiben glarjin kullanımıyla ortadan

kalktığı; önce glarjin kullanan hastaların 0.75 kg daha aldıkları; ancak takiben eksenatid kullanarak ortalama 2.3 kg verdikleri belirlenmiştir⁶⁴. Eksenatid kullanan hastaların kilo kaybının 104. haftada (4.7 ± 0.3 kg) 30. haftanın iki katına çıktığı (2.1 ± 0.2 kg) ve hastaların %81'inin bu sürede kilo verdikleri belirlenmiştir. 3 yıllık tedavi süresini dolduran 217 hastada kilo kaybının hala devam ettiği saptanmıştır (5.3 ± 0.4 kg)¹⁷. 82 hafta boyunca eksenatid kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada hastalarda görülen kilo kaybının ilk vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğrudan orantılı olduğu, VKİ³40 olan hastaların vücut ağırlığında ortalama 7 kg (%5.5 vücut ağırlığı) azalma görülürken, VKİ<25 olan hastalarda ortalama 2 kg (%2.9 vücut ağırlığı) azalma gözlemlendiği belirlenmiştir⁶². Kilo kaybını etkileyen bir diğer faktör de hastanın eksenatid ile birlikte kullandığı oral antidiyabetik ajandır. Tek başına metformin kullanan hastalarda kilo kaybı tek başına sülfonilüre türü bir antidiyabetik kullanan veya metformin ile beraber sülfonilüre kullanan hastaya göre daha çok görülür⁶⁵.

Preparatları

Eksenatidin A.B.D., Avrupa ve ülkemizde de kullanılan 5 mg (1.2 ml önceden doldurulmuş kalem) ve 10 mg (2.4 ml önceden doldurulmuş kalem) dozlarda 60 kullanımlık 2 farklı preparatı mevcuttur.

Sonuç ve Öneriler

Eksenatid, piyasaya ilk sürülen inkretinmimetik ilaç özelliğini taşımaktadır. Yapısı GLP'ye çok benzese de, etki süresi GLP'den oldukça uzundur. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir; ancak pankreatik β -hücrelerinden akut glikoz-bağımlı insülin salımını artırarak açlık ve postprandiyel glisemik kontrolü sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca artmış glukagon salımını azaltmaktadır.

İlaç oral antidiyabetiklerle tedavi edilemeyen tip 2 diyabetin tedavisinde önerilmektedir. Klinik çalışmalar, metformin ve sülfonilürelerle tedavi gören hastaların beraberinde eksenatid kullanmasının tedaviye fayda getirebileceğini göstermiştir. İlacın özellikle kilo kontrolünün sağlanmasında önemli yararları vardır. Gastrik boşalmayı geciktirerek erken tokluk hissini sağladığı bildirilmiştir.

Eksenatid kullanımıyla birçok ters etki görülebilir. İlacın mide boşalma zamanı üzerindeki geciktirici etkisinin bulantı ve kusma gibi ters

etkileri beraberinde getirebileceği dikkate alınmalıdır. Tip 2 diyabeti olan hastalarda sıklıkla gastroparezis gözleendiği için, eksenatidin bu belirtileri artırabileceği bildirilmiştir. Diğer taraftan, diyabetli hastalarda pankreatite sıklıkla rastlanır ve pankreatit akut abdominal ağrısı olan tüm diyabet hastalarında ilk başta düşünülmesi gereken bir durumdur. Sunulan vaka raporları ve yapılan çalışmalarda eksenatidin pankreatit riskini artırdığı belirtilmektedir. Sülfonilüreler ile birlikte eksenatid kullanımının tedaviye yardımcı olacağı belirtilmekle birlikte, sülfonilürelerin de pankreatit riskini artırabileceği göz önüne alınmalı ve beraber kullanımda çok dikkatli olunmalıdır. Eksenatidin neden olabileceği akut/hemorajik veya nekrotik pankreatitin hayatı tehdit eden önemli bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. Eğer hastalarda hemodinamik bozukluklar, ateş, medikal tedaviye yanıtızsızlık ve sıvı tutulumu varsa pankreatitten şüphelenilmeli, eksenatid kullanımı hemen kesilmeli ve bir daha kullanılmamalıdır.

Son zamanlarda eksenatid kullanımının renal yetmezliğe neden olabileceğine dair birçok vaka raporu sunulmuştur. İlaç özellikle son basamak renal hastalık ve ciddi renal yetmezlikte (kreatinin klirensi <30 mL/dak) kullanılmamalıdır. Özellikle 70 yaş üzeri olan bireylerde görülebilecek renal yetmezlik ilaç dozunun ayarlanmasını gerektirebilir. Ayrıca diabetik ketoasidozu olan bireylerde de eksenatid kullanımı kontraendikedir.

Eksenatid kullanan hastaların %40-50'sinde görülen eksenatid anti-korların başta ilaca alerji olmak üzere bir takım immünolojik reaksiyonlara neden olması olasıdır. İlacın kullanımıyla ortaya çıkan pankreatitin altında da immünolojik kökenli reaksiyonları yatabileceğini bildirilmiştir. Ayrıca pankreatite neden olabilecek diğer bir takım ajanlarla birlikte eksenatid kullanımının hastalığın ortaya çıkma riskini artırabileceği belirtilmektedir. Diğer taraftan, başta enjeksiyon bölgesinde alerjik reaksiyonlar olmak üzere ilaç kullanımı prurit isilik, anaflaktik reaksiyonlar ve anjiyoödem gelişebilir ve özellikle anaflaktik şok gelişimi ölümle sonuçlanabilir.

Eksenatidin başta duyarlı popülasyonlarda olmak üzere hekim kontrolünde dikkatli bir şekilde kullanılması gerekmektedir. Eksenatidin çocuklarda kullanımının güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur. Diğer taraftan, ilacın hekim kontrolünde kullanılması ve antibiyotikler veya oral kontraseptifler gibi etkin plazma konsantrasyonuna çıkmadan etki göstermeyen ilaçlarla kullanımında dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca, ilacın beraber kullanımı halinde varfarin kullanan

bireylerde kanama riskini artırdığı bildirilmiştir. Konu ile ilgili çelişkili hususların kesinleşebilmesi için kapsamlı izleme çalışmaları ve güvenilir geribildirimlerin alınıp değerlendirilmesi gerekmektedir.

Özet

Diabetes mellitus vücudun yeteri kadar insülin üretememesi (Tip 1) veya üretilen insüline yeteri kadar yanıt verememesi (Tip 2) ile ortaya çıkan ve yüksek kan şekeri ile kendini gösteren bir hastalıktır. İnsülin, pankreasta üretilen ve vücudun glikozu absorplamasını ve enerjiye dönüştürmesini sağlayan bir hormondur ve tip 2 diabette insülin rezistansı söz konusudur. Glukagon benzeri peptit analogları, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptörüne bağlanarak, pankreas β -hücrelerinden insülin salımını artıran ilaçlardır. Endojen GLP-1'nin yarı ömrü çok kısa olduğu için GLP-1 analogları yerine GLP-1 agonistleri uzun yarı ömürleri ile uzun süre insülin salımını sağladıkları için ilaç olarak geliştirilmişlerdir. Eksenatid tip 2 diyabette kullanımı onaylanmış bir GLP reseptör agonisti ve "inkretinmimetik"idir ve oral antidiyabetiklerle tedavi edilemeyen diyabetin tedavisinde önerilmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, pankreatik β -hücrelerinden akut glikoz-bağımlı insülin salımını artırarak açlık ve postprandiyel glisemik kontrolü sağlayan ve gastrik boşalmayı geciktirerek erken tokluk hissini sağlayarak etki gösteren bir ilaçtır. Ayrıca artmış glukagon salımını azaltmaktadır. Ancak ilacın mide boşalma zamanı üzerindeki geciktirici etkisinin bulantı ve kusma gibi ters etkileri beraberinde getirebileceği dikkate alınmalıdır. Diğer taraftan, ilacın neden olabileceği farklı tiplerde pankreatitin hayatı tehdit eden önemli bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. İlaç başta hassas popülasyonlar olmak üzere hekim kontrolünde dikkatli bir şekilde kullanılması gerekmektedir. Konu ile ilgili çelişkili hususların kesinleşebilmesi için kapsamlı izleme çalışmaları ve güvenilir geribildirimlerin alınıp değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu derlemede eksenatidin toksikolojik profilinden bahsedilecektir ve ilacın farmako/toksiko-kinetiği ve dinamiği, ters etkileri, ilaç etkileşimleri ve pankreatitle olan ilişkisi değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Eksenatid, tip 2 diabet, glukagon benzeri peptit analogları, GLP-1 agonistleri

Summary

Toxicological Evaluation of Exenatide Usage

Diabetes mellitus is a disease in which a person has a high blood glucose level as a result of the body's either not producing enough insulin (type 1), or because body cells do not properly respond or are resistant to the insulin that is produced (type 2). Insulin is synthesized in pancreas; it is responsible for the absorption and conversion of glucose to energy. Glucagon-like peptide analogues are drugs that bind to glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor and enhance insulin secretion from pancreatic β -cells. As the half-life of GLP-1 is very short, instead of GLP-1 analogues, GLP-1 agonists with long half-lives are developed to provide longer duration of insulin secretion. Exenatide is an approved GLP-1 agonist and "incretinmimetic" used in type 2 diabetes and is suggested in diabetes that cannot be treated with oral antidiabetics. Though its mode of action is not clear, it is a drug that controls fasting and postprandial glycemia by increasing glucose-dependent insulin secretion from pancreatic β -cells and enables satiety in shorter period. However, the drug prolongs the gastric emptying time and this brings the side effects nausea and vomiting in turn. On the other hand, it should not be forgotten that the drug causes different types of pancreatitis which is a serious life-threatening disease. The drug must be used with caution by prescription. Comprehensive surveillance studies and reliable feedbacks are needed to evaluate the clarification of contradictory issues in the usage of this particular drug. This review will focus on the toxicological profile of exenatide: pharmaco/toxico-kinetics and dynamics, safety/efficacy, adverse reactions, drug interactions and its relationship with pancreatitis.

Key Words: Exenatide, type 2 diabetes, glucagon-like peptide analogues, GLP-1 agonists

KAYNAKLAR

1. Rother, K.I.: Diabetes treatment—bridging the divide. *New Eng J Med*, 356, 1499 (2007)
2. Tierney, L.M., McPhee S.J., Papadakis M.A., “Current Medical Diagnosis & Treatment”, McPhee, S.J., Papadakis M.A. (Eds.), New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, (2002), sayfa 1203.
3. Carr, D.B., Gabbe, S. : Gestational Diabetes: Detection, Management, and Implications. *Clin Diabetes*, 16, 4 (1998)
4. Zimmet, P., Alberti, K.G., Shaw, J.: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 414, 782 (2001)
5. Tahrani, A.A., Piya, M.K., Kennedy, A., Barnett, A.H.: Glycaemic control in type 2 diabetes: targets and new therapies. *Pharmacol Ther*, 125, 328 (2010)
6. National Library of Medicine - Medical Subject Headings. 2009 MeSH. MeSH Descriptor Data. MeSH heading: Incretins. İnternet Adresi: http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2009/MB_cgi. Erişim Tarihi: 19 Eylül 2011.
7. Palalau, A.I., Tahrani, A.A., Piya, M.K., Barnett, A.H.: DPP-4 inhibitors in clinical practice. *Postgrad Med*, 121, 70 (2009)
8. Baggio, L.L., Drucker, D.J.: Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132, 2131 (2007)
9. Kielgast, U., Holst, J.J., Madsbad, S.: Treatment of type 1 diabetic patients with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GLP-1R agonists. *Curr Diabetes Rev*, 5, 266 (2009)
10. Iltz, J.L., Baker, D.E., Setter, S.M., Campbell, K.R.: Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*, 28, 652 (2006)
11. Chen, Y.E., Drucker, D.J.: Tissue-specific expression of unique mRNAs that encode proglucagon-derived peptides or exendin 4 in the lizard. *J Biol Chem*, 272, 4108 (1997)
12. Kulasa, K.M., Henry, R.R.: Pharmacotherapy of hyperglycemia. *Expert Opin Pharmacother*, 10, 2415 (2009)
13. European Medicines Agency. EPARs for Authorised Medicinal Products for Human Use. 2009. İnternet Adresi: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/byetta/byetta.htm>. Erişim Tarihi: 19 Eylül 2011.
14. Malone, J., Trautmann, M., Wilhelm, K., Taylor, K., Kendall, D.M.: Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*, 18, 359 (2009)
15. Amylin Pharmaceuticals, Inc. Byetta [package insert]. San Diego, CA: Amylin, 2005. İnternet Adresi: <http://pi.lilly.com/us/byetta-pi.pdf>. Erişim Tarihi: 19 Eylül 2011.
16. Williams, B., Werner, J., Holst, J. J., Orskov, C., Creutzfeldt, W., Nauck, M.A.: Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide 1 (GLP-1) (7-36) amide in type 2 (noninsulin dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 327 (1996)
17. Buse, J.B., Henry, R.R., Han, J., Kim, D.D., Fineman, M.S., Baron, A.D., Exenatide-113 Clinical Study Group.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27, 2628 (2004)
18. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*, 2005; 28:1083-91.
19. Zinman, B., Hoogwerf, B.J., Durán García, S., Milton, D.R., Giaconia, J.M., Kim, D.D., Trautmann, M.E., Brodows, R.G.: The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione

- in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 146, 477 (2007)
20. DeFronzo, R.A., Ratner, R.E., Han, J., Kim, D.D., Fineman, M.S., Baron, A.D.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28, 1092 (2005)
 21. Wettergren, A., Schjoldager, B., Mortensen, P.E., Myhre, J., Christiansen, J., Holst, J.J.: Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*, 38, 665 (1993)
 22. Nauck, M.A., Niedereichholz, U., Ettl, R., Holst, J.J., Orskov, C., Ritzel, R., Schmiege, I, W.H.: Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol*, 273, E981 (1997)
 23. Tripathy, N.R., Basha, S., Jain, R., Shetty, S., Ramachandran, A.: Exenatide and acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India*, 56, 987 (2008)
 24. Pinelli, N.R., Jantz, A., Smith, Z., Abouhassan, A., Ayar, C., Jaber, N.A., Clarke, A.W., Commissaris, R.L., Jaber, L.A.: Effect of Administration Time of Exenatide on Satiety Responses, Blood Glucose, and Adverse Events in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*, 51, 165 (2011)
 25. Riddle, M.C., Henry, R.R., Poon, T.H., Zhang, B., Mac, S.M., Holcombe, J.H., Kim, D.D., Maggs, D.G.: Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev*, 22, 483 (2006)
 26. Frey, C.F., Zhou, H., Harvey, D.J., White, R.H.: The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*, 33, 336 (2006)
 27. Noel, R.A., Braun, D.K., Patterson, R.E., Bloomgren, G.L.: Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*, 32, 834 (2009)
 28. Bain, S.C., Stephens, J.W.: Exenatide and pancreatitis: an update. *Expert Opin Drug Saf*, 7, 643 (2008)
 29. Martínez, J., Johnson, C.D., Sánchez-Payá, J., de Madaria, E., Robles-Díaz, G., Pérez-Mateo, M.: Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatol*, 6, 206 (2006)
 30. Dore, D.D., Seeger, J.D., Arnold C.K.: Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin*, 25, 1019 (2009)
 31. Anderson, S.L., Trujillo, J.M.: Association of pancreatitis with glucagon-like peptide-1 agonist use. *Ann Pharmacother*, 44, 904 (2010)
 32. Kulasa, K.M., Henry, R.R.: Pharmacotherapy of hyperglycemia. *Expert Opin Pharmacother*, 10, 2415 (2009)
 33. Heine, R.J., Van Gaal, L.F., Johns, D., Mihm, M.J., Widel, M.H., Brodows, R.G.; GWAA Study Group.: Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 143,559 (2005)
 34. Barnett, A.H., Trautmann, M., Burger, J.: A comparison of exenatide and insulin glargine in patients using a single oral antidiabetic agent. *Diabetologia*, 49, 474, Abstract 0782 (2006)
 35. Faludi, P., Brodows, R., Burger, J., Ivanyi, T., Braun, D.K.: The effect of exenatide re-exposure on safety and efficacy. *Peptides*, 30, 1771 (2009)
 36. Weise, W.J., Sivanandy, M.S., Block, C.A., Comi, R.J.: Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes Care*, 32, e22 (2009)

37. Linnebjerg, H., Kothare, P.A., Park, S., Mace, K., Reddy, S., Mitchell, M., Lins, R.: Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol*, 64, 317 (2007)
38. Robles, G.I., Singh-Franco, D.: A review of exenatide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*, 3, 219 (2009)
39. Blasé, E., Taylor, K., Gao, H.Y., Wintle, M., Fineman, M.: Pharmacokinetics of an oral drug (acetaminophen) administered at various times in relation to subcutaneous injection of exenatide (exendin-4) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 45, 570 (2005)
40. Kothare, P.A., Soon, D.K., Linnebjerg, H., Park, S., Chan, C., Yeo, A., Lim, M., Mace, K.F., Wise, S.D.: Effect of exenatide on the steady-state pharmacokinetics of digoxin. *J Clin Pharmacol*, 45, 1032 (2005)
41. Soon, D., Kothare, P.A., Linnebjerg, H., Park, S., Yuen, E., Mace, K.F., Wise, S.D.: Effect of exenatide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy Asian men. *J Clin Pharmacol*, 46, 1179 (2006)
42. Bloomgarden, Z.T.: Diabetes treatment and measures of glycemia. *Diabetes Care*, 32, e39 (2009)
43. Raman, V.S, Mason, K.J., Rodríguez, L.M., Hassan, K., Yu, X., Bomgaars, L., Heptulla, R.A.: The role of adjunctive exenatide therapy in pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 33, 1294 (2010)
44. Meneilly, G.S., Greig, N., Tildesley, H., Habener, J.F., Egan, J.M., Elahi, D.: Effects of 3 months of continuous subcutaneous administration of glucagon-like peptide 1 in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26, 2835 (2003)
45. Byetta (Exenatide)—Renal Failure. İnternet Adresi: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm>. Erişim Tarihi: 19 Eylül 2011.
46. Klonoff, D.C., Buse, J.B., Nielsen, L.L., Guan X., Bowlus, C.L., Holcombe, J.H., Wintle, M.E., Maggs, D.G.: Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*, 24, 275 (2008)
47. Kolterman, O.G., Buse, J.B., Fineman, M.S., Gaines, E., Heintz, S., Bicsak, T.A., Taylor, K., Kim, D., Aisporna, M., Wang, Y., Baron AD.: Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88:3082-9.
48. Gentilella, R., Bianchi, C., Rossi, A., Rotella, C.M.: Exenatide: a review from pharmacology to clinical practice. *Diabetes Obes Metab*, 11, 544 (2009)
49. Cvetkoviç, R.S., Plosker, G.L.: Exenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea). *Drugs*, 67, 935 (2007)
50. Kolterman, O.G., Kim, D.D., Shen, L., Ruggles, J.A., Nielsen, L.L., Fineman, M.S., Baron, A.D.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*, 62, 173 (2005)
51. Kendall, D., Bhole, D, Guan X.: Exenatide treatment for 82 weeks reduced C-reactive protein HbA1c and body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 49, 475 (2006)
52. Kapitza, C., Nauck, M., Trautmann, M.: Long-term treatment with exenatide was associated with improved post-prandial glycaemic control and a shift from small to large HDL and LDL particles. *Diabetic Med*, 23, 532 (2006)
53. Kendall, D., Blonde, L., Mac, S.: Improvements in cardiovascular risk factors accompanied improved glycaemic control and weight reduction in patients with type 2 diabetes treated with exenatide for 3.5y. *Diabetes* 56, A149 (2007)

54. Heine, R.J., Van Gaal, L.F., Johns, D.: Exenatide achieved equivalent glycaemic control to insulin glargine in metformin and sulphonylurea -treated type 2 diabetics: blood pressure results. *JEL*, 29, OC28 (2006)
55. Nauck, M.A., Duran, S., Kim, D., Johns, D., Festa, A., Trautman, M.: Effects of exenatide compared with twice-daily biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes using metformin and a sulphonylurea. *Diabetologia*, 49, 3 (2006)
56. Byetta. Precautions page. İnternet Adresi: <http://www.rxlist.com/byetta-drug.htm>. Erişim Tarihi: 19 Eylül 2011.
57. Feng, Y.H., Velazquez-Torre, G., Gully, C., Chen, J., Lee, M.H., Yeung, S.C.: The impact of type 2 diabetes and antidiabetic drugs on cancer cell growth. *J Cell Mol Med*, 15, 825 (2011)
58. Bjerre Knudsen, L., Madsen, L.W., Andersen, S., Almholt, K., de Boer, A.S., Drucker, D.J., Gotfredsen, C., Egerod, F.L., Hegelund, A.C., Jacobsen, H., Jacobsen, S.D., Moses, A.C., Mølck, A.M., Nielsen, H.S., Nowak, J., Solberg, H., Thi, T.D., Zdravkovic, M.: Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*, 151, 1473 (2010)
59. Blonde, R.: Assessing the Potential Association Between GLP-1-Based Therapies and Thyroid Tumors. MedSpace CME Online. İnternet Adresi: http://cme.medscape.com/viewarticle/728112_transcript. Erişim Tarihi: 19 Eylül 2011.
60. Fineman, M.S., Bicsak, T.A., Shen, L.Z., Taylor, K., Gaines, E., Varns, A., Kim, D., Baron, A.D.: Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26, 2370 (2003)
61. International Expert Committee.: International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32, 1327 (2009)
62. Blonde, L., Klein, E.J., Han, J., Zhang, B., Mac S.M., Poon, T.H., Taylor, K.L., Trautmann, M.E., Kim, D.D., Kendall, D.M.: Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 8, 436 (2006)
63. Mitri, J., Hamdy, O.: Diabetes medications and body weight. *Expert Opin Drug Saf*, 8, 573 (2009)
64. Barnett, A.H., Burger, J., Johns, D., Brodows, R., Kendall, D.M., Roberts, A., Trautmann, M.E.: Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther*, 29, 2333 (2007)
65. Gentilella, R., Bianchi, C., Rossi, A., Rotella, C.M.: Exenatide: a review from pharmacology to clinical practice. *Diabetes Obes Metab*, 11, 544 (2009)