

Diabette Yeni Sistemik Tedavi Yaklaşımları

New Systemic Strategies in the Treatment of Diabetes Mellitus



YRD. DOÇ. DR. MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

Dr. Kulaksızoğlu, 1973 yılında Ankara'da doğdu. Ankara Atatürk Anadolu Lisesi'nden 1992 yılında, Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi'nden 1998 yılında mezun oldu. 1999-2003 yılları arasında Ankara Üniversitesi'nde İç Hastalıkları ihtisasını tamamladı ve 2004-2008 yılları arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde çalıştı. Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 yıl ve Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 yıl çalıştıktan sonra Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümü'nde çalışmaya başladı. Dr. Kulaksızoğlu halen Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde Yardımcı Doçent olarak görevine devam etmektedir.

Correspondence: M.D. Asistant Professor, Mustafa KULAKSIZOĞLU Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Konya /TURKEY

Phone: +90 532 316 06 61

E-mail: mkulaksizoglu@yahoo.com

ÖZ

Diabetes Mellitus tarihin ilk çağlarından beri bilinen sistemik bir hastalıktır. Fakat özellikle son yüzyılda obezitenin artışı, yaşam alışkanlıklarının da değişmesiyle birlikte sıklığı hızla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından ilk kez bulaşıcı olmayan hastalıklardan olan diabetes mellitus 'pandemik' olarak sınıflandırılmıştır. Alınan tüm önlemlere rağmen hastalık hızla artmaktadır. Kronik komplikasyonları açısından bir damar hastalığıdır ve ölümlerin çoğu bu yolla olmaktadır. Tedavi ile özellikle akut ve kronik komplikasyonlarda belirgin düşüşler sağlanır. Diabet tedavisinin dönüm noktası 1921 yılındaki insülinin keşfidir. Buna rağmen diabetin patofizyolojisinde insülin direnci, insülin eksikliği, glukagon fazlalığı, GLP-1/ GIP eksikliği-direnci, yağ dokusundan salgılanan sitokinler gibi multipl faktörler mevcuttur. Bu yolda çok çeşitli tedavi yaklaşımları ortaya çıkmıştır ve halen yeni tedaviler aranmaktadır. Son on yılda ortaya çıkan tedavi seçenekleri; DPP-4 enzim inhibitörleri, GLP-1 analogları, SGLT-2 (Sodyum Glukoz Transporter 2) inhibitörleri, yeni analog insülinler olarak sıralanabilir. Tedavi hedefleri açısından hem ülkemiz hem de dünyanın geri kalan kısmı maalesef çok başarılı değildir. Diabetin tedavisiyle uğraşırken diabetin önlenmesinin, ortaya çıkışının geciktirilmesinin de en az hastalık ortaya çıkışından itibaren olan tedaviler kadar önemli olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, tedavi, insülin.

ABSTRACT

Diabetes is a well known disease since ages. Its prevalence is increasing rapidly due to life style changes and eating behaviour for the last century. World Health Organisation announced Diabetes as 'pandemic' which is the first chronic disease besides infectious ones. Despite all the cautions, diabetes frequency is still rising enormously. When chronic complications are taken into account, diabetes can be accepted as a vessel disease. Treatment reduces chronic and acute complications. Milestone of diabetes treatment is the discovery of insulin in 1921. Pathophysiology of diabetes is multifactorial and involves, insulin resistance, insulin deficiency, glucagon overproduction, GLP-1/GIP resistance-deficiency and cytokines released from the adipose tissue. New therapies emerged and the newer ones are on the way. DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogs, SGLT-2 (Sodium Glucose Transporter-2) inhibitors and new analog insulins are the novel diabetes treatment therapies. Treatment goals are not at the target in most of the diabetes patients. It should be kept in mind that diabetes prevention and postponing the diabetes diagnosis are important as much as the treatment of hyperglycemia after the disease emergence.

Key Words: Diabetes mellitus, treatment, insulin.

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), çok eski çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. Eski Mısır papirüslerinde, diabet kelimesi “akıp giden, eriyen, sifon” anlamlarında kullanılmış, mellitus ise daha sonradan eklenmiş, kelime anlamı olarak da ‘bal’ demektir. Diabet; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarını etkileyen, komplikasyonlarla seyreden heterojen bir hastalıktır. Uzun yıllardır bilinmesine rağmen diabet tedavisindeki gelişmeler 20. yüzyılda ortaya çıkıp halen hızlı bir şekilde ilerlemektedir.

Tip 2 DM Dünya Sağlık Örgütü’nün bulaşıcı olmayan hastalıklardan olmasına rağmen ilk ‘pandemik’ olarak nitelendirildiği kronik hastalıktır.

Obezitenin artması, fiziksel inaktivite, artışın baş sorumluları olarak görünmektedir. Alınan ulusal ve uluslararası bazda tüm önlemlere rağmen Tip 2 DM halen öngürülenin de üstünde bir hızda artmaktadır. Son bildirilen TURDEP 2 (Türkiye Diabet Obezite Epidemiyoloji Prevalansı) verilerine göre Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Diabet Federasyonu’nun 2030’lu yıllarda ulaşacağı tahmin edilen prevalansına daha şimdiden ulaşmıştır.^{1,2} Aşikar diabetle birlikte bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu da hesaba katılırsa toplumun yaklaşık %25-30’unu etkilemektedir.²

Tip 2 diabette glisemik kontrolü sağlamak üzere ülkemizde kullanımda olan oral antidiabetik ilaçlar 4 ana grupta incelenebilir: İnsülin sekresyonunu arttıranlar (Sulfonilüreler, glinidler), insülin duyarlılığını arttıranlar (Biguanidler, tiyazolidinedionlar), glukoz emilimini inhibe edenler (alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri, akarboz), inkretin bazı tedaviler (dipeptidil peptidaz-4, DPP-4 inhibitörleri).

Enjektabl tedaviler alanında ise insülinler ve GLP-1 bazı tedaviler mevcuttur. Tip 2 diabet tanısı alanlarda ilk yapılması gereken tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve egzersiz programı oluşturmak ve hastaya diabet hastalığı hakkında bilgi ve eğitim vermektir. Medikal tedavi ancak yaşam tarzı değişikliğiyle beraber uzun dönemde etkili olabilir.

Diabet tedavisinde amaç, hipergliseminin akut ozmotik semptomlarından kaçınmak, kan şekerini uzun dönemde hem kontrol altına almak hem de stabilitesini sağlamak, komplikasyonları önlemek/ertelemek, ve bunları yaparken de hastanın yaşam kalitesini bozmamak olmalıdır.³

Diabetin patofizyolojisinde insülin direnci, insülin eksikliği, glukagon fazlalığı, GLP-1/ GIP eksikliği-direnci, yağ dokusundan salgılanan sitokinler gibi multipl faktörler mevcuttur. Bu da yeni tedavilerin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya çıkartmaktadır. Son yıllarda onay alan tedavi ajanları, DPP-4 enzim inhibitörleri, GLP-1 analogları, SGLT-2 (Sodyum Glukoz Transporter 2) inhibitörleri, yeni analog insülinler olarak sıralanabilir.

İNKRETİNLER

İnkretin hormonlar, gastrointestinal sistemden salgılanan kan şekeri üzerine etkili hormonlardır. İnkretin etkisi, aynı miktarda glukozu oral vermekle, intravenöz vermeye göre daha fazla insülin salgılanmasını belirtmek için kullanılmaktadır.⁴ Vücuttan salgılanan inkretin hormonlardan önemli iki tanesi; glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP)’dir. DPP-4 enzimi GLP-1 ve GIP’i dakikalar içinde yıkar.

DPP-4 inhibitörleri ise bu enzimi bloke ederek biyoaktif peptidlerin yıkımını engeller ve endojen GLP-1 ve GIP seviyelerini artırır.⁵ Tip 2 diabette inkretin etkisi azalmıştır ve bu azalmada GLP-1’in kan şekerini düşürücü etkisi GIP’a göre çok daha belirgindir.⁶ GLP-1 düzeylerinin artması doz bağımlı olarak hipoglisemi olmaksızın insülin salgılanmasını artırır.⁷ Beta hücre proliferasyonu artar, apoptoz azalır ve beta hücre rezervinin restorasyonu sağlanır.⁸

İnkretin üzerinden etki eden tedavilerden ilki oral olarak alınan DPP-4 enzim inhibitörleridir. Ülkemizde, sitagliptin, vildagliptin ve saxagliptin etken maddeli tedaviler bulunmaktadır. Bunlar günde bir ya da iki kez alınan oral tedavilerdir. Ana etkisini GLP-1 yıkımını geciktirerek yaparlar. Bunun sonucu olarak da insülin sekresyonunu glukoz bağımlı şekilde artırır, glukagon salgısını azaltırlar.⁹ DPP-4 inhibitörleri sulfonilüre, metformin veya tiyazolidinedion grubu ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Bu durumda hipoglisemi riski olabilir; ilaç dozu düşürülmelidir.

Ülkemizde metformin ve sulfonilürelerle yeterli kontrol sağlanamamış diabetlilerde ikinci veya üçüncü seçenek olarak kullanılması geri ödeme kapsamındadır. Kilo üzerine nötr etkileri vardır, gribal enfeksiyon benzeri yan etkileri ortaya çıkabilmektedir.

Pankreatit riskini ve malignitesini artırabileceğine dair endişeler vardır. Bu sınıftan ikinci tedavi ajanı ise, GLP-1 reseptör agonistleridir. Bu tedaviler enjektabl yolla verilirler. Glukoza bağımlı şekilde insulin sekresyonunu arttırır, glukagon salgısını azaltır, mide boşalma zamanını arttırır ve dolaşısıyla artmış tokluk hissi verirler.¹⁰

Kilo verdirici etkileri bazı hastalar üzerinde belirgindir. Bu grup ilaçtan ilki 'Gila Canavarı (heloderma suspectum)' denen bir tür kertenkelenin tükrüğünde bulunmuş olan ekstenatid, insan GLP-1 ile benzer olduğu saptandıktan sonra araştırmalar başlamıştır.¹¹ DPP-4 enzimine dirençlidir, dolayısıyla daha uzun dolaşımında kalır.

Günde iki kez yemeklerden önce uygulanan formu ülkemizde mevcuttur, yurtdışında ise haftada bir kez uygulanan formu üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Yan etki olarak bulantı, kusma belirgindir; bu yüzden de ilk bir ay yarı dozda kullanıldıktan sonra etkin doza çıkılması önerilmektedir.

Halen kullanımda olan GLP-1 analoglarından ikincisi, liraglutiddir. Albumine bağlı olarak dolaşımındadır bu yüzden günde tek doz kullanımı yeterlidir.¹² Her iki analog kullanımında akut pankreatit riskini arttırdığına dair veriler olmakla birlikte diabette de pankreatit riski arttığından daha önce geçirilmiş akut pankreatit varlığında kullanılmamalıdır.

Kullanım sırasında karın ağrısı ortaya çıkarsa ilaç kesilip hasta değerlendirilmelidir. Liraglutid hayvan çalışmalarında C hücre tümörlerini arttırdığından insanlarda medüller tiroid kanseri varlığında, şüphesinde kullanılmamalıdır.

GLP-1 analoglarının ekstrapankreatik etkileri de mevcuttur. GLP-1 reseptörleri, pankreas ve gastrointestinal sistem hücrelerinin yanında beyinde, kalpte, akciğerde, endotel hücrelerinde ve böbreklerde de bulunmaktadır.¹³⁻¹⁵

Beyinde nöroproteksiyon ve iştah baskılanması, kalpte kardiyoproteksiyon ve kalp fonksiyonlarını iyileştirici etki, mide boşalmasını geciktirici etki, beta hücre proliferasyonu ve apoptozun inhibe edilmesi gibi çoklu etkileri vardır.¹⁶

GLUKORETİKLER

Sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri, böbrekten glukoz geriemiilimini azaltarak kan şekerini düşürücü etkiye sahip yeni ilaç grubudur.¹⁷

Proksimal renal tübülden, insülden bağımsız olarak glukoz geriemiilimi engellenir, buna bağlı olarak kilo kaybı ve hipoglisemi olmadan kan şekeri regülasyonu hedeflenir. Yan etkileri; artmış genital enfeksiyonlar ve artmış idrar yolu enfeksiyonudur. Avantajları, diabetes hastalığının süresinden bağımsız tüm evrelerde kullanılabilmesi ve tüm ajanlarla kombine edilebilmesidir.

Dapaglifozin ve canaglifozin Türkiye'de onayı olmayan fakat yurtdışında kullanılan ajanlardır.^{18,19} Dapaglifozin, sürekli doz-bağımlı olarak plazma glukozunu düşürürken, insülin sekresyonunu ve sensitivitesini arttırır.

Düzenli kullanımda tek başına ya da kombine edildiğinde, 12-24 haftalık dönemde HbA1c seviyelerini %0.54-0.89 arasında değişen oranlarda düşürmektedir. Dapaglifozin hafif ozmotik-diüretik etkisi ve glukoz kaybıyla vücut ağırlığında ortalama 2-3 kg kayıp, kan basıncında sistolik 2-5 mm Hg, diastolikte 1.5-3 mm Hg ve hematokrit seviyelerinde de %1-2 artış sağlar. Plaseboya benzer oranlarda hipoglisemi oranları vardır. Beklenildiği gibi genital ve üriner enfeksiyon oranları tedavi alanlarda %2-13 iken plasebo alanlarda %0-8 arasında saptanmıştır. Dapaglifozin, elektrolit bozukluğuna neden olmaz, hepatotoksik ya da nefrotoksik değildir.

İNSÜLİNLER

Piyasada farklı etki sürelerine sahip birçok insülin bulunmaktadır. Bunlardan piyasaya ilk çıkan NPH insülin sonrasında ise regüler (kristalize) insülinlerdir. Bunlar rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş insan insülinleridir. Daha sonradan hem daha hızlı etkili hem de daha uzun süre etkili insülin ihtiyacı olduğundan insan insülinlerinin aminoasitlerinin yerlerini değiştirerek analog insülinler üretilmiştir. Bunlardan henüz piyasada olmayan fakat çıkması beklenenler, insülin Degludec ve LY2605541'dir. İnsülin degludec, regüler insülinin bir aminoasit kaybı ve bir molekül heksadekanedioik asit eklenmesiyle oluşturulmuştur.²¹

Enjeksiyondan sonra heksamer oluşturan di-heksamer zincirleriyle karakterizedir. İnsülin monomerleri istikrarlı ve düzenli olarak kana karışır. Etkisi 30-90 dakikada başlar, yarılanma ömrü 25 saat, etkisi 40 saati aşkındır. Diğer insülinlerle kombine edilebilir. BEGIN çalışmasında %26 daha az noktürnal hipoglisemi saptanmıştır.²²

Günde bir kez yerine üç günde bir insülin degludec uygulanması beklenen sonuçları vermemiş ve günde tek doz kullanımı yönünde görüş belirtilmiştir.²³

DİĞER AJANLAR

Ülkemizde başka endikasyonlarla kullanılan fakat diabet tedavisinde endikasyonu olmayan ajanlardan bazıları yurtdışında esas olarak da Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaktadır. Bunlardan bromokriptin ülkemizde hiperprolaktinemi tedavisi için kullanılan bir ajandır.

ABD'de ise diabet tedavisinde endikasyonu vardır. Etki mekanizması net olarak bilinmese de hipotalamusta nöronal aktivite ile adrenerjik etkiyi azalttığı düşünülmektedir.²⁴ Açlık ve tokluk plazma glukozlarını, serbest yağ asitlerini, kan basıncını düşürücü etkileri vardır. Adrenerjik sistem üzerindeki etkisi nedeniyle de insülin direncini düşürücü etkisi mevcuttur. HbA1c seviyelerini ortalama %0.5 düşürür. Colesevelam, safra asit sekestranıdır.

Hiperkolestrolemi tedavisinde endikedir. 2009 yılında FDA tarafından diabet tedavisinde de endikasyon almıştır. Karaciğerde FARNESÖİD reseptörler uyarılması ile glukoneogenezin baskılandığı düşünülmektedir.²⁵ Hipoglisemi yapmaz. Yan etki olarak, konstipasyon ve trigliserit yüksekliği yapabilir. Glukoz düşürücü etkisi HbA1c'de %0.5 civarındadır. Pramlintid, sadece ABD'de kullanımda olan amilinin sentetik analogudur. Günde üç kez subkutan yolla uygulanır, tokluk plazma glukozu üzerine etkilidir. Santral etkiyle doyunluk sağlar, mide boşalmasını yavaşlatır.²⁶ Hem Tip 1 hem Tip 2 DM tedavisinde kullanılabilir.

Kullanımda olan tüm antidiabetik tedavi ajanlarına baktığımız zaman en güçlü glukoz düşürücü etki insülinindedir, bu da HbA1c'de ortalama %2 düşüş civarındadır. Tip 2 DM'de yaşam stil değişikliklerinden sonra seçilecek ilk ajan metformindir. Kombinasyon gerektiğinde 2012 yılında yayımlanan ADA-EASD ortak bildirgesinde ikinci basamak tedavi olarak akarboz dışındaki tüm oral antidiabetik ilaçların başlanabileceği belirtilmiştir.

Buna karar verirken hastanın vücut ağırlığı, hipoglisemi riski, başlanacak olan ilaçların başlıca yan etkileri göz önüne alınmalı kişinin ve hastalığın özelliklerine göre akılcı ilaç seçimi yapılması önerilmektedir.

Tedavideki tüm gelişmelere rağmen dünyadaki diabetiklerin yaklaşık 2/3'ünün HbA1c'si %7'nin altında yani hedefte değildir. Diabet tedavisi önemlidir ama primer hekimlik hizmetleri sanki daha geri planda kalmaktadır. Diabetin tedavisiyle uğraşırken diabetin önlenmesinin, ortaya çıkışının geciktirilmesinin de en az hastalık ortaya çıkışından itibaren olan tedaviler kadar önemli olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
4. Nauck M et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492-98.
5. Mest HJ, Mentlein R. Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:616-20.
6. Moens K, Heimberg H, Flamez D, et al. Expression and functional activity of glucagon, glucagon-like peptide I, and glucose-dependent insulinotropic peptide receptors in rat pancreatic islet cells. *Diabetes* 1996;45:257-61.
7. Gromada J, Holst JJ, Rorsman P. Cellular regulation of islet hormone secretion by the incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Pflugers Arch* 1998;435:583-94.
8. MacDonald PE, El-Kholy W, Riedel MJ, et al. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:434-42.
9. Miller SA, Onge EL. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor or the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacotherapy* 2006;40:1336-43.
10. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-705.
11. Göke R, Fehmann HC, Linn T, et al. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem* 1993;268:19650-5.
12. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, et al. Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:1016-23.

13. Dillon JS, Tanizawa Y, Wheeler MB, et al. Cloning and functional expression of the human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor. *Endocrinology* 1993;133:1907-10.
14. Wei Y, Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett.* 1995;358:219-24.
15. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287:1209-15.
16. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-57.
17. Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:285-92.
18. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:513-9.
19. Nomura S, Sakamaki S, Hongu M, et al. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Med Chem* 2010;53:6355-60.
20. Shah NK, Deeb WE, Choksi R, et al. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2012;32:80-94.
21. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:944-50
22. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al. BEGIN® Basal-Bolus Type 1 trial investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN®) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30:1293-7.
23. Zinman B, Devries JH, Bode B, et al. NN1250-3724 (BEGIN:EASY AM) and NN1250-3718 (BEGIN:EASY PM) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:123-31.
24. Garber AJ, Blonde L, Bloomgarden ZT, et al. The role of bromocriptine-QR in the management of type 2 diabetes expert panel recommendations. *Endocr Pract* 2013;19:100-6.
25. Rosenstock J, Rigby SP, Ford DM, et al. The Glucose and Lipid Effects of Colesevelam as Monotherapy in Drug-naïve Type 2Diabetes. *Horm Metab Res* 2013.
26. Adeghate E, Kalász H. Amylin analogues in the treatment of diabetes mellitus: medicinal chemistry and structural basis of its function. *Open Med Chem J* 2011;5:78-81.