

## İnsülin Dışı Diyabet Tedavi Ajanları

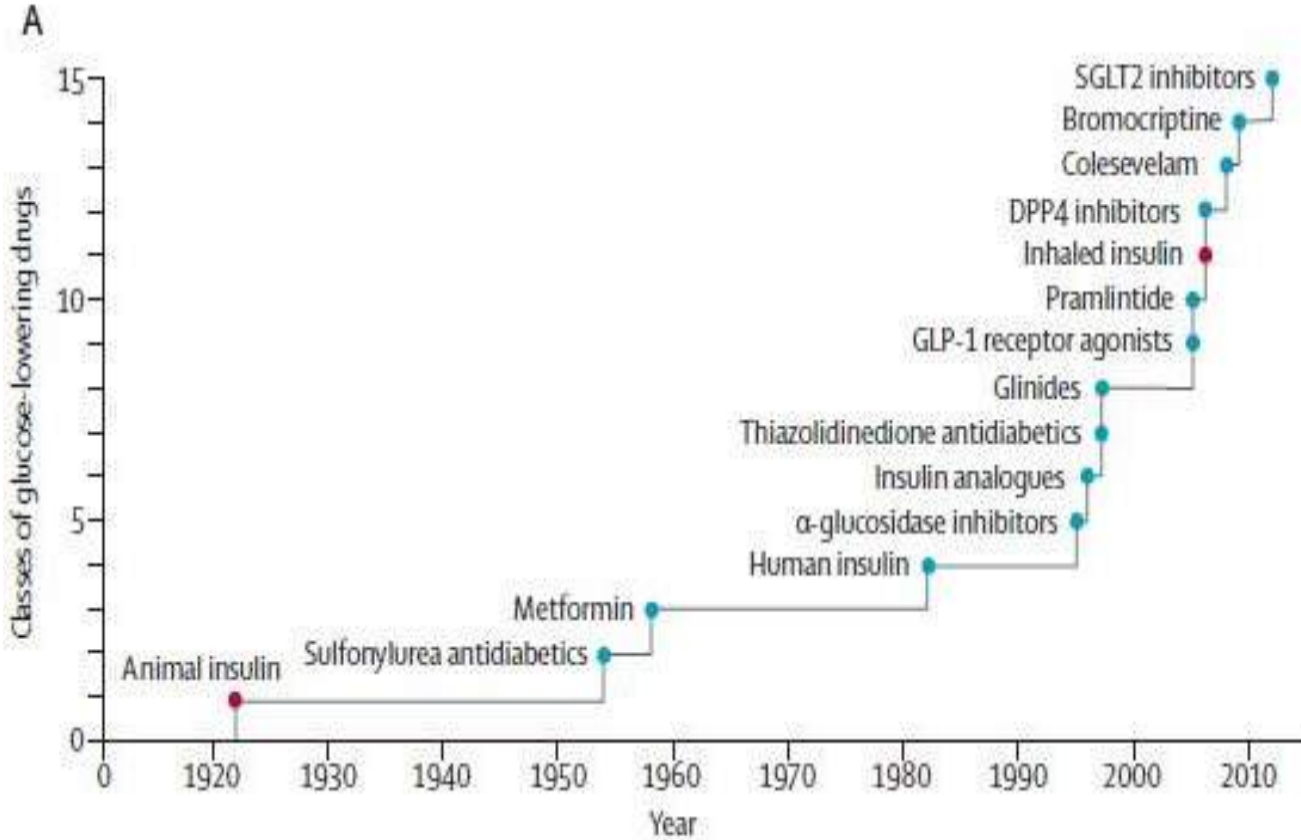
# SEKRETOGOGLAR

*Her Sülfonilüre aynı mıdır ?*

*Nerede Meglitinidler ?*

**Prof Dr Dilek Gogas Yavuz**  
**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı**

# Sulfonilüreler ilk kullanılan oral antidiyabetik ilaçlardır



**1956 Tolbutamid**

**1984 Glibenklamid ve glipizid**

**1995 Glimepirid**

**1988 Repaglinid**

**2001 Nateglinid**

# İnsülin salgılatıcılar

## 1. Jenerasyon SU'ler

- Asetoheksamid
- Klorpropamid
- Tolbutamid
- Tolazamid

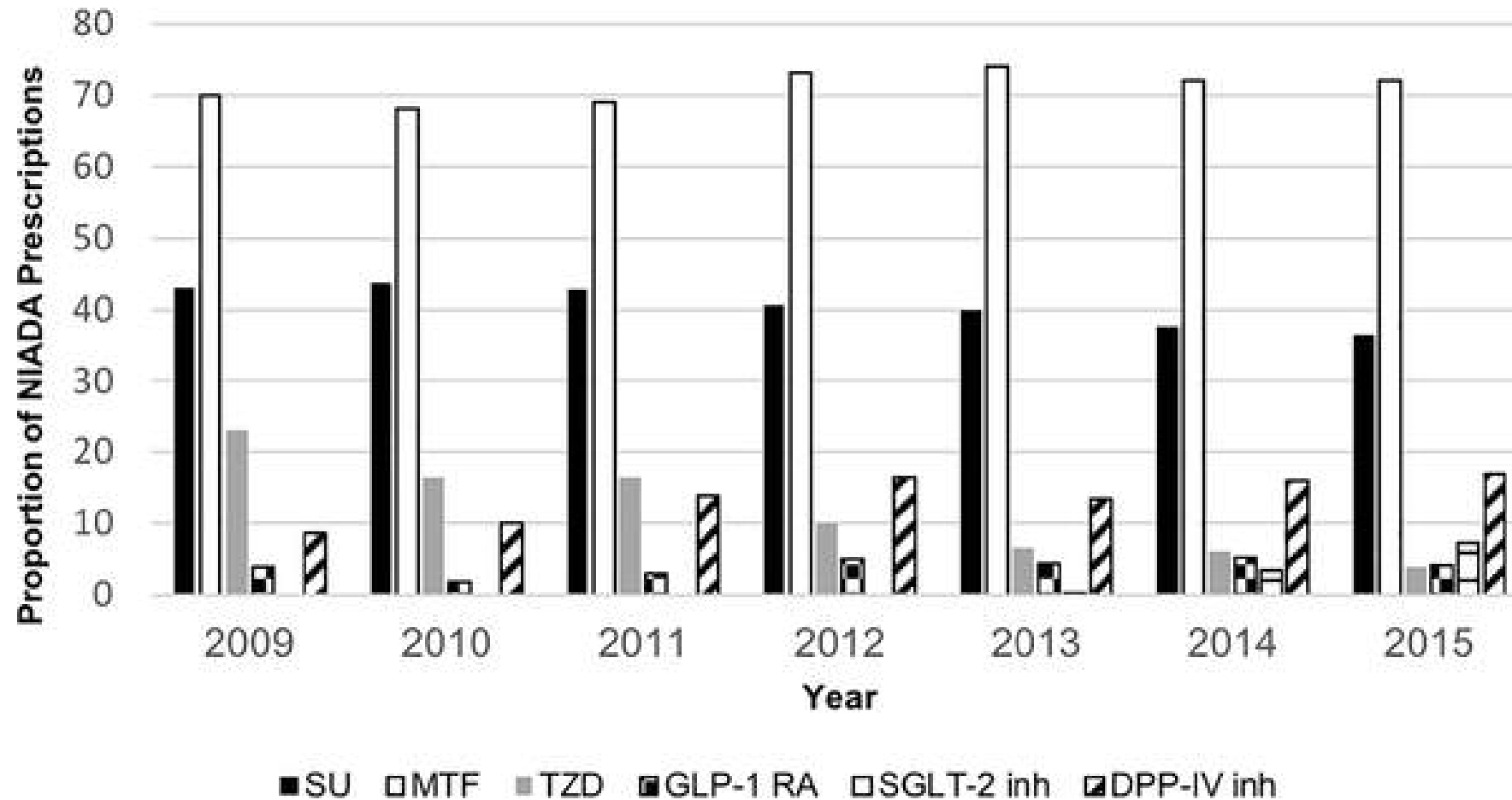
## • 2. Jenerasyon SU'ler

- **Gliklazid**
- **Glimepirid**
- **Glipizid**
- Glibenklamid (gliburid)
- Glikuidon
- Glibornurid

## 3. Meglitinidler (Glinidler)

- Repaglinid
- Nateglinid

# İnsülin Dışı Antidiyabetik İlaçların Reçete Oranları: 2009-2015



Kitten AK, Kamath M, Ryan L, Reveles KR (2019) National ambulatory care non-insulin antidiabetic medication prescribing trends in the United States from 2009 to 2015. PLOS ONE 14(8): e0221174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221174>  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0221174>

# Sulfonilüreler : tartışmalı alanlar

Hipoglisemi

Hipoglisemi riski yüksek  
Glukoza bağlı olmayan insülin sekresyonu

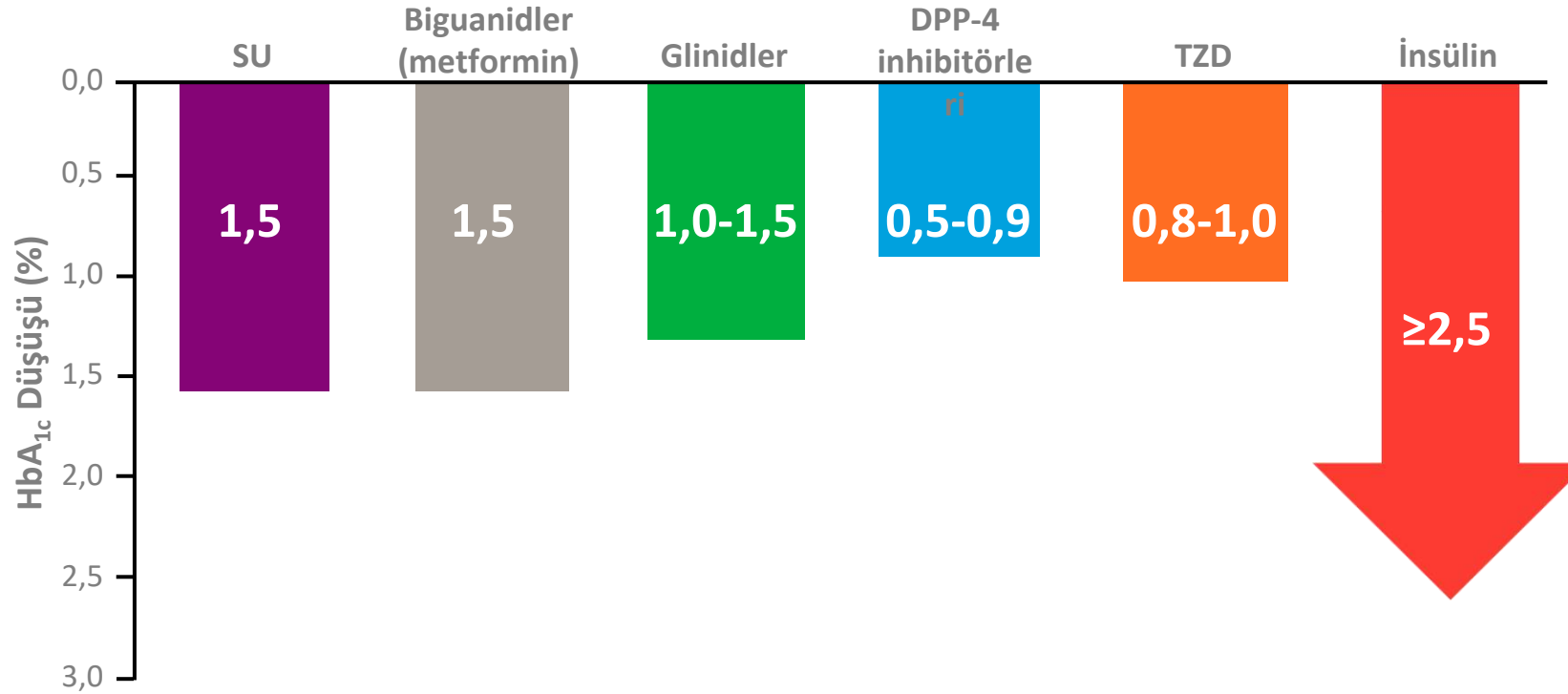
Kilo alımı

Kilo alımı 0.5- 3 kg ↑

KVS sonlanımlar

KVS risk nötral

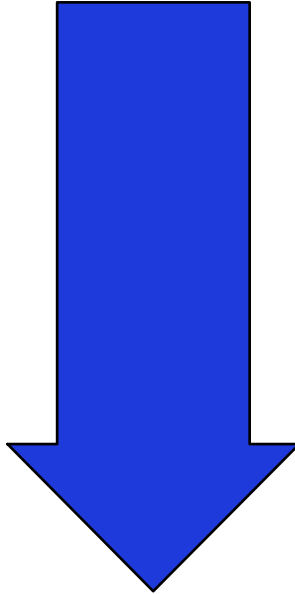
# Sulfonilüreler : Monoterapi olarak etkililik



# UKPDS: Sıkı kan şekeri kontrolü ile diyabet komplikasyonları azalmaktadır

Hastalar ya sülfonilüre, metformin veya insülin içeren yoğun tedavi grubuna ya da geleneksel tedavi grubuna alınmıştır

HbA<sub>1c</sub>  
düzeyindeki azalma



Diyabete bağlı olay

\*

-% 21

\* p<0.05



Miyokard infarktüsü

\*

-% 18



Mikrovasküler komplikasyonlar

\*

-% 35



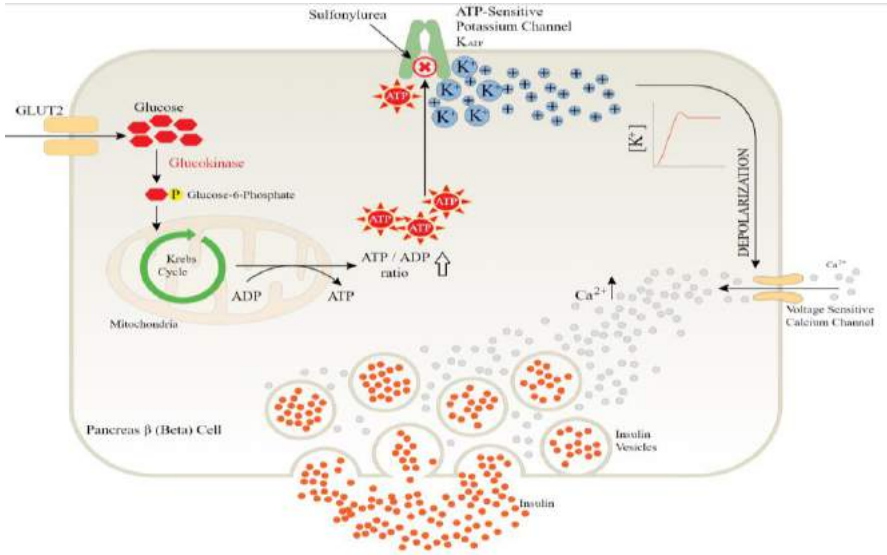
Periferik damar hastalığı

\*

-% 43



# SU-etkinlik



Sulfonilüreler pankreastan glukoza bağlı olmayan bir mekanizma ile insülin sekresyonunu artırır

## Etkinliğin sürdürülebilirliği

*Sekonder sulfonilüre yetmezliği* : yüksek doz SU ile beta hücre insülin sekresyon cevabını azalmakta, kronik kullanımda SUR reseptörlerinde down regülasyon olmaktadır

Sekonder yetmezlik oranları

Gliklazid %7

Glibenclamide %17.9

Glipizid %25.6

*Primer SU yetmezliği* %20 dir



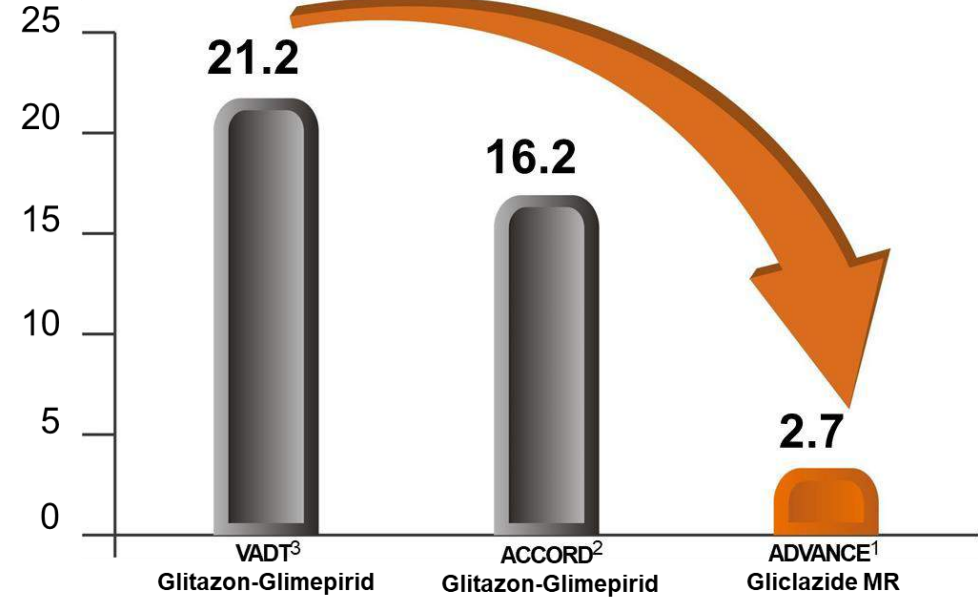
# Hipoglisemi

## Hipoglisemi sıklığı

Hastaların %10-20 si yılda bir veya daha fazla hafif-orta derecede hipoglisemi geliştirir

Ciddi hipoglisemi %0.5-1

Hipoglisemi sıklığı tüm sülfonilürelerde aynı değildir



**glibürid > glipizid > glimepirid > gliklazid**

*Kimyasal yapı, farmokinetik farmakodinamik farklılıklar ilaçlar arasındaki hipoglisemi varyasyonunu açıklayabilir*

## **Sulfonilüreler ile Hipoglisemi riski**

- **Egzersiz sonrası veya öğün atlandığında**
- **Doz çok yüksek olduğunda**
- **Uzun etkili ilaçlar kullanıldığında (gliburid, klorpropamid)**
- **Alkol kullanan ya da beslenmesi yetersiz olanlar**
- **Renal, kardiyak fonksiyonları bozuk ya da GIS hastalığı olanlarda**
- **Salisilat, sulfonamid, fibrik asit deriveleri (gemfibrozil) ve warfarin kullananlarda**

# SU'ler kilo alımı açısından farklı mıdır?

Çalışma	Kullanılan SU	Vucut ağırlığı
UKPDS	Glibenklamid	+1.7
UKPDS	Klorpropamid	+ 2.6
ADOPT	Gliburid	+1.6
ADVANCE	Gliklazid MR	+0.7

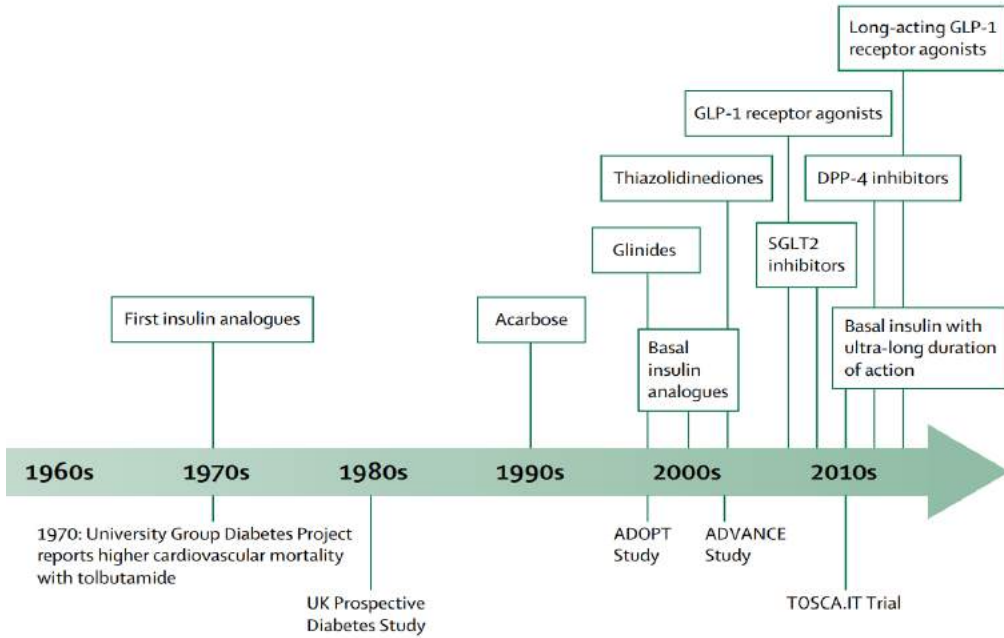
## RKÇ: kilo değişimi

Sulfonilüreler	+ 2.06 kg
Meglitinidler	+1.77 kg
Tiyazolidindion	+2.08 kg

1- UKPDS Group- Volume 352, Issue 9131, 12 September 1998, Pages 837-853

2- ADVANCE - Patel A et al. N Engl J Med. 2008;358(24)2560-2572

# Sulfonilüreler ve KVS sonlanımlar



1970 University Group Diabetes Project (**UGDP**)  
Tolbutamid tedavisi altında kardiyak ölümlerde artış izlendi

UK Prospective Diabetes Study (**UKPDS**)  
Sulfonilüreler (glibenclamide Klorpropamid, tolbutamid) ve insülin karşılaştırması  
**Kardiyovasküler zarar gösterilmedi**

**ADVANCE** : Gliklazid MR  
KVS ölüm ve inmer riskinde artış izlenmedi  
SDB yetmezliğine gidişte azalma

**TOSCA.IT** sulfonilüre (gliclazide ve glimepiride) ve pioglitazone karşılaştırması.  
Tüm nedenlere bağlı mortalite, MI, inme, riskinde artış izlenmedi

# Sulfonilüreler ve KVS sonuçları

## CAROLINA

Metformin add on glimeperide veya linagliptin  
6000 tip 2 diyabetik hasta  
KVS kombine sonuçlarında her iki grup benzer

JAMA 2019; 322:1155

## CARMELINA

linagliptin vs placebo  
7000 Yüksek KVS riskli tip 2 DM  
KVS sonuçlarında artış izlenmedi

NEJM JW Gen Med Jan 1 2019

original article

*Diabetes, Obesity and Metabolism* 15: 938–953, 2013.  
© 2013 John Wiley & Sons Ltd

## Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials

M. Monami<sup>1</sup>, S. Genovese<sup>2</sup> & E. Mannucci<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Geriatric Cardiology, Careggi Teaching Hospital, Florence, Italy

<sup>2</sup>Diabetes and Metabolic Diseases Unit, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, MI, Italy

<sup>3</sup>Diabetes Agency, Careggi Teaching Hospital, Florence, Italy

115 çalışmanın metaanalizi, En az 6 ay süreli  
Majör kardiyovasküler olay insidansında gruplar arasında fark  
mevcut değil (MI riski için OR: 0.88 , inme için OR: 1.28 )  
Tüm nedenlere bağlı mortalitede artış izlenmiştir (OR: 1.22)

En az 1 yıl süreli 47 çalışmanın metaanalizi  
(glibenclamide, glimepiride, glipizide, gliclazide)  
SU ,diet, placebo ile karşılaştırılıyor  
Tüm nedenlere bağlı mortalite ve KVS mortalite de artış  
izlenmedi

# ADA 2021: Tip 2 Diyabette Farmakolojik Tedavi

Table 9.1—Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes

	Efficacy	Hypoglycemia	Weight change	CV effects		Cost	Oral/SQ	Renal effects		Additional considerations
				ASCVD	HF			Progression of DKD	Dosing/use considerations*	
<b>Metformin</b>	High	No	Neutral (potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contraindicated with eGFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea)</li> <li>Potential for B12 deficiency</li> </ul>
<b>SGLT2 inhibitors</b>	Intermediate	No	Loss	Benefit: empagliflozin, canagliflozin	Benefit: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin	High	Oral	Benefit: canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Renal dose adjustment required (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Should be discontinued before any scheduled surgery to avoid potential risk for DKA</li> <li>DKA risk (all agents, rare in T2D)</li> <li>Risk of bone fractures (canagliflozin)</li> <li>Genital mycotic infections</li> <li>Risk of volume depletion, hypotension</li> <li>T2D, cholesterol</li> <li>Risk of Fournier's gangrene</li> </ul>
<b>GLP-1 RAs</b>	High	No	Loss	Neutral: exenatide once weekly, lixisenatide Benefit: dulaglutide, semaglutide	Neutral	High	SQ, oral (semaglutide)	Benefit on renal end points in CVOTs, driven by albuminuria outcomes: dulaglutide, semaglutide, dulaglutide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exenatide, lixisenatide: avoid for eGFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></li> <li>No dose adjustment for dulaglutide, lixisenatide, semaglutide</li> <li>Caution when initiating or increasing dose due to potential risk of nausea, vomiting, diarrhea, or dehydration. Monitor renal function in patients reporting severe adverse GI reactions when initiating or increasing dose of therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>FDA Black Box:</b> Risk of thyroid C-cell tumors in rodents; human relevance not determined (lixisenatide, dulaglutide, dulaglutide, exenatide extended release, semaglutide)</li> <li>GI side effects common (nausea, vomiting, diarrhea)</li> <li>Injection site reactions</li> <li>Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected.</li> </ul>
<b>DPP-4 inhibitors</b>	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential risk: saxagliptin	High	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Renal dose adjustment required (liraglutin, saxagliptin, alogliptin); can be used in renal impairment</li> <li>No dose adjustment required for linagliptin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected.</li> <li>Joint pain</li> </ul>
<b>Thiazolidinediones</b>	High	No	Gain	Potential benefit: pioglitazone	Increased risk	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> <li>No dose adjustment required</li> <li>Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>FDA Black Box:</b> Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone)</li> <li>Fluid retention (edema; heart failure)</li> <li>Benefit in NASH</li> <li>Risk of bone fractures</li> <li>Bladder cancer (pioglitazone)</li> <li>T2D, cholesterol (rosiglitazone)</li> </ul>
<b>Sulfonylureas (2nd generation)</b>	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glibenclamide not recommended</li> <li>Gliclazide and glibenclamide: initiate conservatively to avoid hypoglycemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FDA Special Warning: an increased risk of cardiovascular mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide)</li> </ul>
<b>Insulin</b>	Highest	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low (SQ)	SQ, inhaled	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; 0.15 IU/kg per clinical response</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Injection site reactions</li> <li>Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs analogs</li> </ul>
<b>Human insulin analogs</b>						High	SQ			

Sülfonilüreler: KVS olaylar akut KVS olay ve Kalp yetmezliği

nötral

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; DKA, diabetic ketoacidosis; DKD, diabetic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GI, gastrointestinal; GLP-1 RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; HF, heart failure; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; SQ, subcutaneous; T2D, type 2 diabetes. \*For agent-specific dosing recommendations, please refer to the manufacturers' prescribing information. †FDA-approved for cardiovascular disease benefit. ‡FDA-approved for heart failure indication. §FDA-approved for chronic kidney disease indication.

# AACE : ANTİHİPERGLİSEMİK İLAÇLARIN ÖZELLİKLERİ

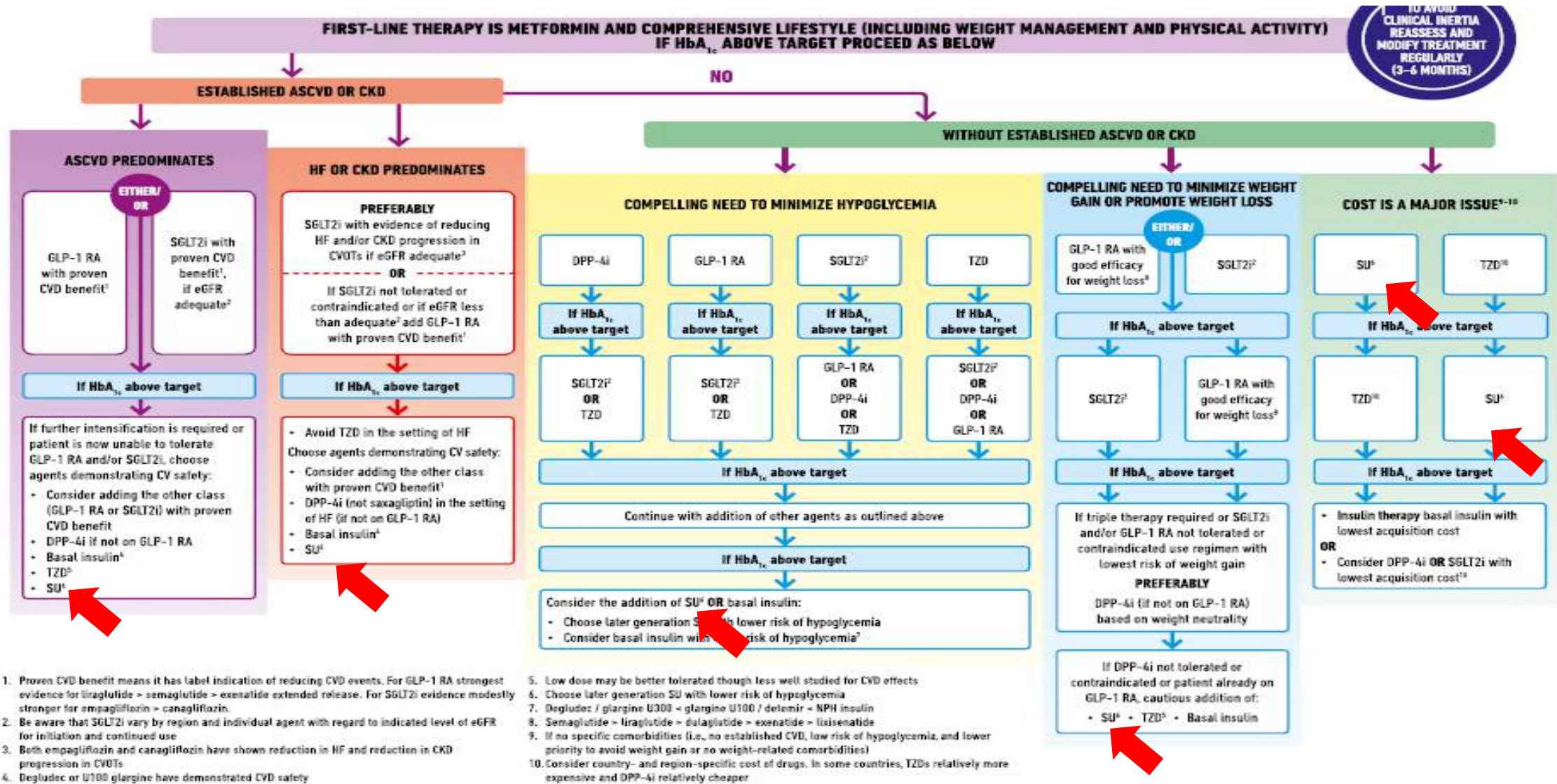
	MET	GLP1-RA	SGLT2i	DPP4i	AGi	TZD (orta doz)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	İNSÜLİN	PRAML
HİPOGLİSEMİ	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Orta/Şiddetli Hafif	Nötr	Nötr	Orta/Şiddetli	Nötr
KİLO	Hafif kayıp	Kayıp	Kayıp	Nötr	Nötr	Alım	Alım	Nötr	Nötr	Alım	Kayıp
RENAL / GU	eGFR <30 mL/dak/1.73 m <sup>2</sup> ise kontrendike	Eksenatid CrCl <30 ise endike değildir	eGFR <45 mL/dak/1.73 m <sup>2</sup> ise endike değil	Doz ayarlaması gerekli (Linagliptin hariç)	Nötr	Nötr	Hipoglisemi riski	Nötr	Nötr	Hipoglisemi riski	Nötr
			#1								
			Genital mikotik enfeksiyonlar								
		GLP1-RA ile potansiyel fayda	Potansiyel KBH paydası, #1								
GI SEMPTOM	Orta	Orta	Nötr	Nötr	Orta	Nötr	Nötr	Hafif	Orta	Nötr	Orta
KKY	Nötr	Nötr	KY hospitalizasyonunda azalma, HFrEF yönetimi, #2	#4	Nötr	Orta	Nötr	Nötr	Nötr	KKY riski	Nötr
KARDİYAK ASKVH		LA GLP1-RA ile potansiyel fayda	#3								
KEMİK	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Orta kırık riski	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr
KETOASİDOZ	Nötr	Nötr	Strese bağlı DKA gelişebilir	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr

Şekil 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

- Az yan etki veya potansiyel fayda
- Dikkatli kullanın
- Advers olay riski

- KBH 3+ albuminüri hastalarında eGFR ≥30 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> için canagliflozin endikedir.
- Dapagliflozin — KY'ye bağlı hastaneye yatışının potansiyel birincil önlenmesi ve HFrEF'te etkililik
- Empagliflozin — FDA, KV mortaliteyi azaltmak için onaylamıştır. Canagliflozin — FDA, MACE olaylarını azaltmak için onaylamıştır.
- Alogliptin ve saksagliptin ile kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışlar artabilir.

# KVS Hastalık Varlığına Göre Antidiyabetik İlaç Seçimi





# Meglitinidler

## Kısa etkili insülin sekretogogları

- Repaglinid
- Netaglinid

- SU'den farklı olarak glinidler  $\beta$ -hücre membranında farklı bir noktaya reversibl bağlanır.
- SUR2A afinite

HbA1c ve AKŞ düşüşü

Repaglinid > Nateglinid

TKŞ eşit oranda düşürürler

**Repaglinid Nateglinide göre daha iyi A1c düşüşü sağlar (% 0.1-2.1 vs %0.2-0.6)**

**Repaglinid metformine yakın A1c düşüşü sağlar**

# Meglitinidler

- Meglitinidler hastaların öğün zamanları düzenli değilse ve postprandial hiperglisemi varsa
- SU ile geç postprandiyal hipoglisemiler oluyorsa kullanılabilir.

**Yemek öncesi alındıktan sonra glisemik etkisi 15 dk içinde başlar ve yaklaşık 4 saat sürer.**

Repaglinide karaciğerde metabolize edilir %10 renal yollarla atılır.

KBY olan vakalarda güvenli kullanılabilir

Netaglinid Karaciğerde metabolize edilir.  
Aktif metabolitleri renal yolla atılır.

## B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretoglar)

Repaglinid	Diafree, Novonorm, Novade, Repelit, Replic, 0.5, 1, 2 mg; Repafix 0.5, 1, 2 mg eff tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	Dialix, Natelix, Teglix 120 mg; Incuria, Starlix, 120, 180 mg; Naglid 60, 120 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

# Meglitinidler

Uzun dönemli KVS sonlanımlar çalışma bulunmamaktadır.

Retrospektif çalışmada Tip 2DM Gliklazid, Gliburid, Repaglinide KVS sonlanımlar kısa dönemli sonuçlar farklı bulunmamıştır.

Nateglinide IGT vakalarında diyabet ve KVS olay gelişimini önleme açısından etkili bulunmamıştır

**Kilo alım riski SU le benzerdir  
(+0-2 kg)**

**Hipoglisemi riski SU den  
potansiyel olarak daha düşüktür**

# GLİSEMİK KONTROL ALGORİTMASI

## HASTAYA ÖZEL HEDEFLER

**A1C ≤%6.5**

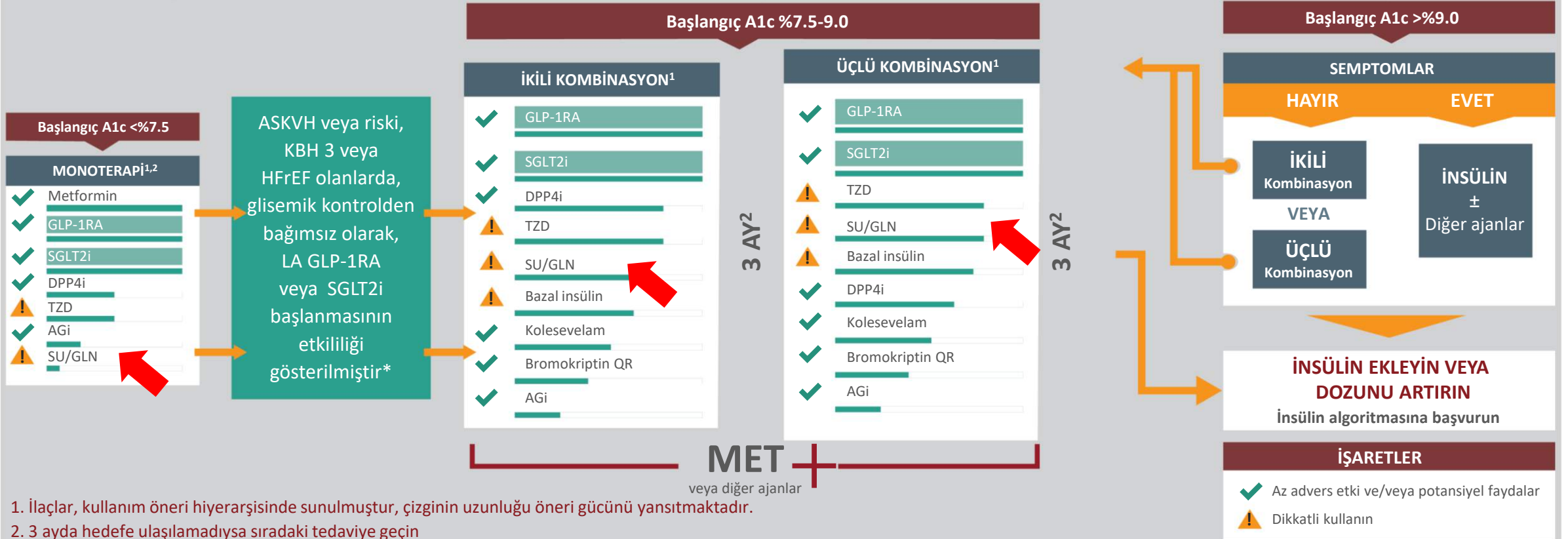
Ciddi ek hastalıkları olmayan ve düşük hipoglisemi riski olan hastalar için

**A1C >%6.5**

Ciddi ek hastalıkları olan ve hipoglisemi riski altında olan hastalar için

## YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ VE DÜZENLİ GLİKOZ İZLEMİ (tercihen CGM)

ASKVH VEYA RİSKİ VE/VEYA KBH OLANLARDA, GLİSEMİK KONTROLDEN BAĞIMSIZ OLARAK, SGLT2i VE/VEYA LA GLP-1RA ÖNERİLMEKTEDİR



1. İlaçlar, kullanım öneri hiyerarşisinde sunulmuştur, çizginin uzunluğu öneri gücünü yansıtmaktadır.

2. 3 ayda hedefe ulaşamadıysa sıradaki tedaviye geçin

\*KBH3: Kanagliflozin, HFrEF: Dapagliflozin

Şekil 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

## HASTALIK PROGRESYONU

CGM: Sürekli glikoz takip cihazı, SGLT2i: Sodyum glikoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörü, LA GLP-1RA: Uzun etkili glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonist, HFrEF: Düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetersizliği, DPP4i: Dipeptil peptidaz 4 inhibitörü, TZD: Tiazid, AGi: Alfa glukozidaz inhibitörü, SU/GLN: Sülfonilüre/glinid, QR: Hızlı salımlı, MET: Metformin

1. Garber AJ et al. Endocr Pract. 2020;26(1):107-139.

# BİRİNCİ BASAMAK tedavi metformin ve yaşam tarzı değişikliğidir (kilo kontrolü ve fiziksel aktivite dahil)



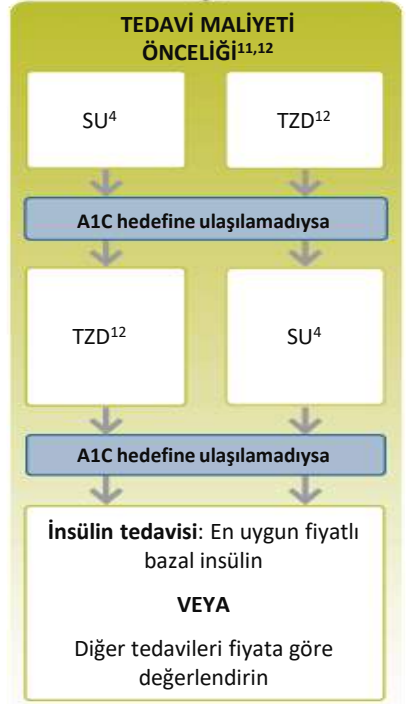
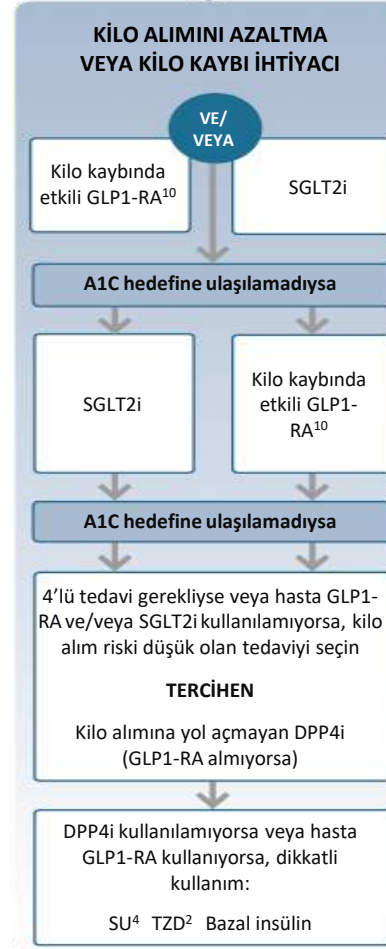
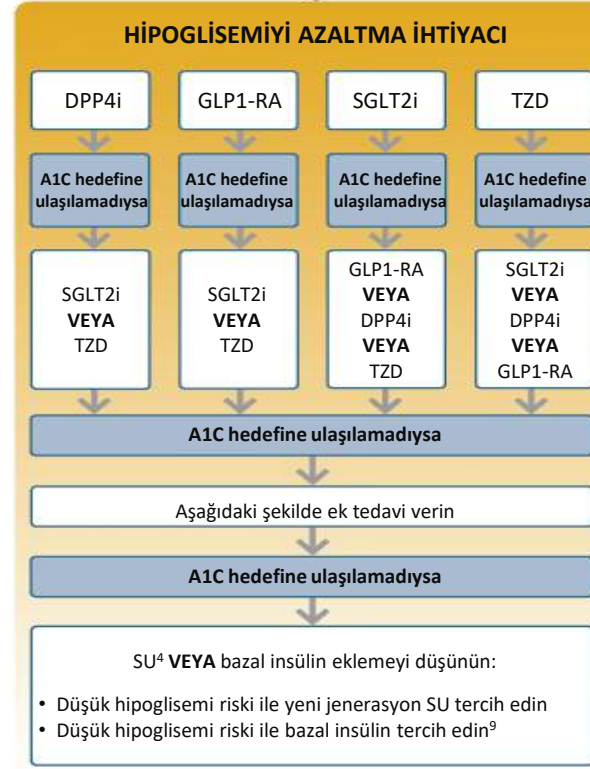
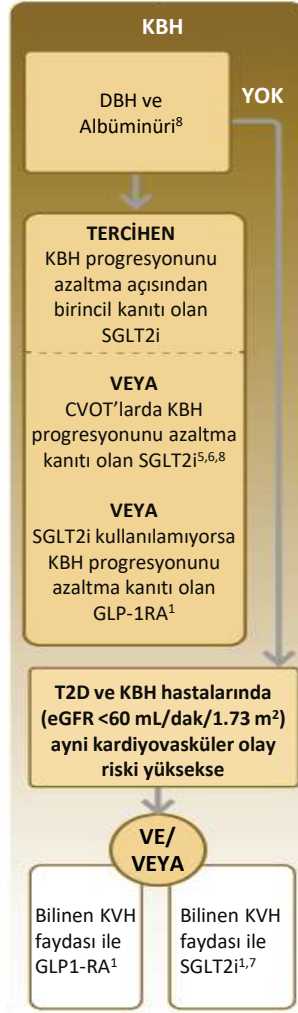
Terapötik ataleti engellemek için, düzenli olarak tedaviyi değerlendirin ve modifiye edin (3-6 ayda bir)

**Yüksek veya yerleşik ASKVH riski veya varlığı, KBH veya KY<sup>†</sup>**

**YOK**

**BAŞLANGIÇ A1C VEYA KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ HEDEFTEN VEYA METFORMİN KULLANIMINDAN BAĞIMSIZ OLARAK DEĞERLEDİRİN\***

**KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ A1C HEDEFİNE ULAŞILAMADYSA**



1. Kanıtlanmış KVH faydası kısa ürün bilgisinde yer alması anlamına gelmektedir.  
2. Düşük dozlarda tolerabilite daha iyi olabilir ancak KVH etkileri iyi incelenmemiştir.  
3. Degludek veya U100 glarjin KVH güvenilirliği göstermiştir.  
4. Son nesil SU'ları düşük hipoglisemi riski için tercih edin, degludek DPP4i'lere benzer KV güvenilirlik göstermiştir.  
5. SGLT2i'lerin kullanımının uygun olduğu eGFR düzeyleri, markaya ve bölgeye göre değişim gösterebilmektedir.  
6. Empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin CVOT'larda KY ve KKH progresyonunu azaltmıştır. Kanaflozin ve dapagliflozinin birincil renal sonuç verileri vardır. Dapagliflozin ve empagliflozinin birincil kalp yetersizliği sonuç verileri vardır.

7. Kanıtlanmış fayda kalp yetersizliği kısa ürün bilgisinde yer alması anlamına gelmektedir.  
8. Mikrovasküler komplikasyonlar ve ayak bakımı bölümüne bakın.  
9. Degludek / glarjin U300 < glarjin U100 / detemir < NPH insülin  
10. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > eksenatid > licksinatid  
11. Spesifik komorbidite yoksa (bilinen KVH, düşük hipoglisemi riski ve kilo alım engellenmesinin öncelik olmaması veya kilo ile ilişkili komorbidite olmaması)  
12. Ülke ve bölgeye göre maliyeti değerlendirin. Bazı ülkelerde TZD daha ucuz DPP4i daha pahalı olabilir.

\*Arka plandaki glikoz düşürücü ilaçlardan bağımsız olarak yeni klinik durumlar haline geldiğinde yapılır.  
\*İlgili çalışmalardaki hastaların çoğu glukoz düşürücü tedavi olarak arka planda metformin kullanmaktaydı.

Şekil 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır. ASKVH, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; KBH, kronik böbrek hastalığı; KVH, kardiyovasküler hastalık; CVOT, kardiyovasküler sonuç çalışması; DPP-4i, dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GLP-1 RA, glukagon benzeri peptit 1 reseptör agonisti; KY, kalp yetersizliği; HFREF, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; SVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SVH, sol ventrikül hipertrofi; SGLT2i, sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörü; SU, sülfonilüre; TZD, tiazolidindion.  
1. Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S1-S232.

# Sulfonilüreler /Glinidler

- **Glisemik etkin**
- **Maliyet etkin**
- KVS nötral
- Hipoglisemi riski ↑
- Kilo alımı ↑

Kısa etkili , 2. kuşak Sulfonilüreler  
Başlangıç tedavisi olarak KVS hastalığı  
olmayan Tip 2 diyabetik hastalarda  
seçeneklerden birisidir.

Hastanın klinik durumu ve ek faktörler  
(Maliyet) göz önüne alınarak  
değerlendirilmelidir

**Teşekkür  
ederim**

