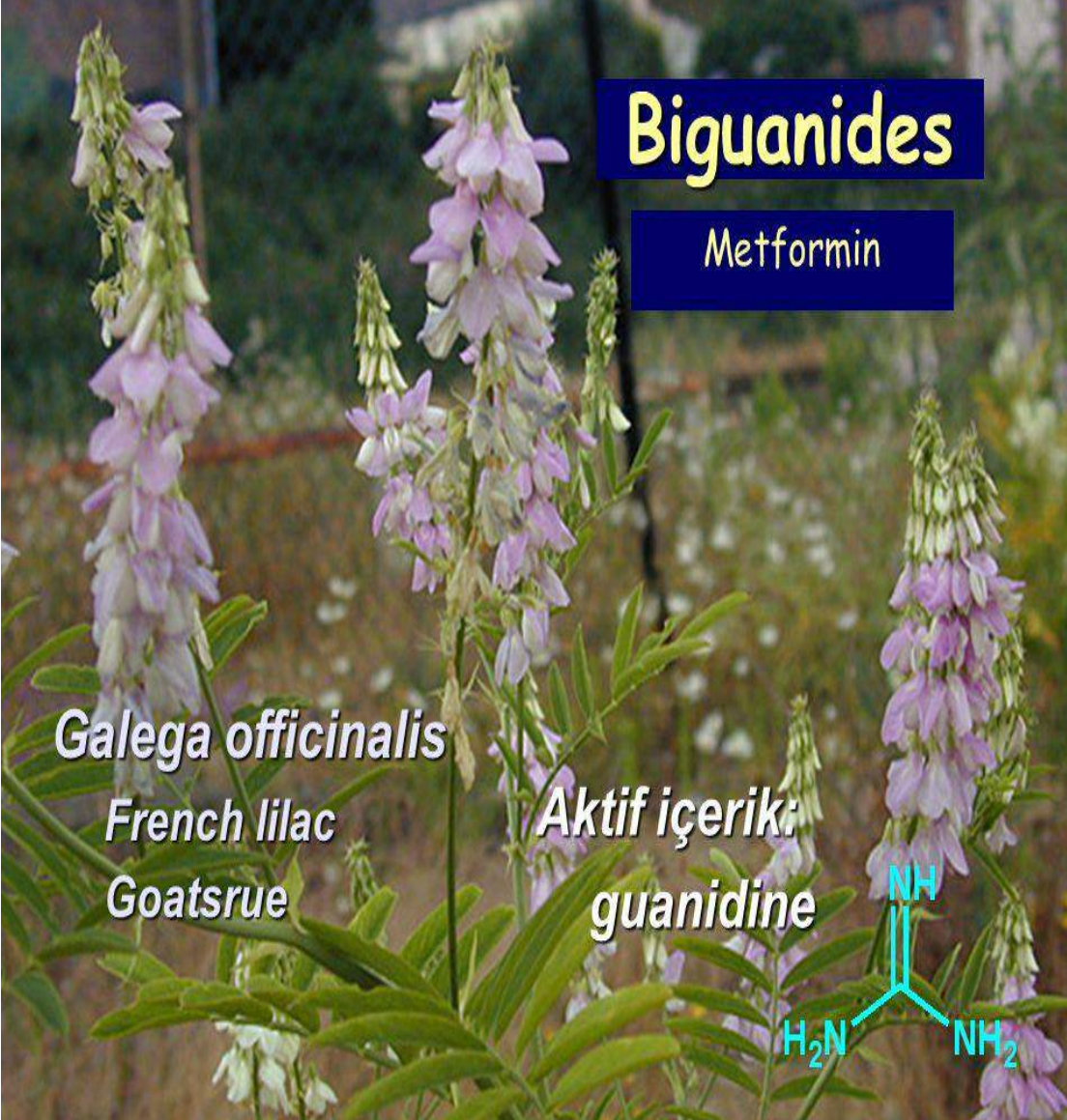


***Prediyabetten diyabete:
Metformin neden hala ilk seçeneğimiz?
Alfa-glukozidaz inhibitörünü kimlerde
kullanalım?
(STOP-NIDDM'den günümüze)***

**GAZİANTEP LİV HOSPİTAL
Dr. Kamile GÜL**



süt (gala) ve keçi (aigos)

- ✓ Keçi sedefotu
- ✓ Fransız leylak
- ✓ İtalyan kokarca
- ✓ Profesör otu



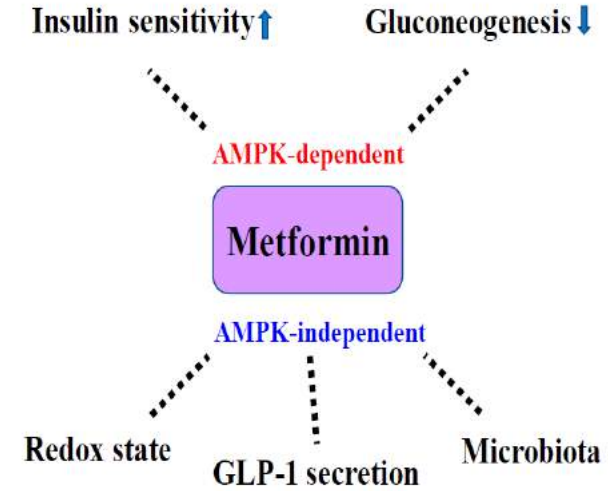
Jean Sterne (1909–1997). Jean Sterne trained

'gluco-phage' (glukoz yiyici)

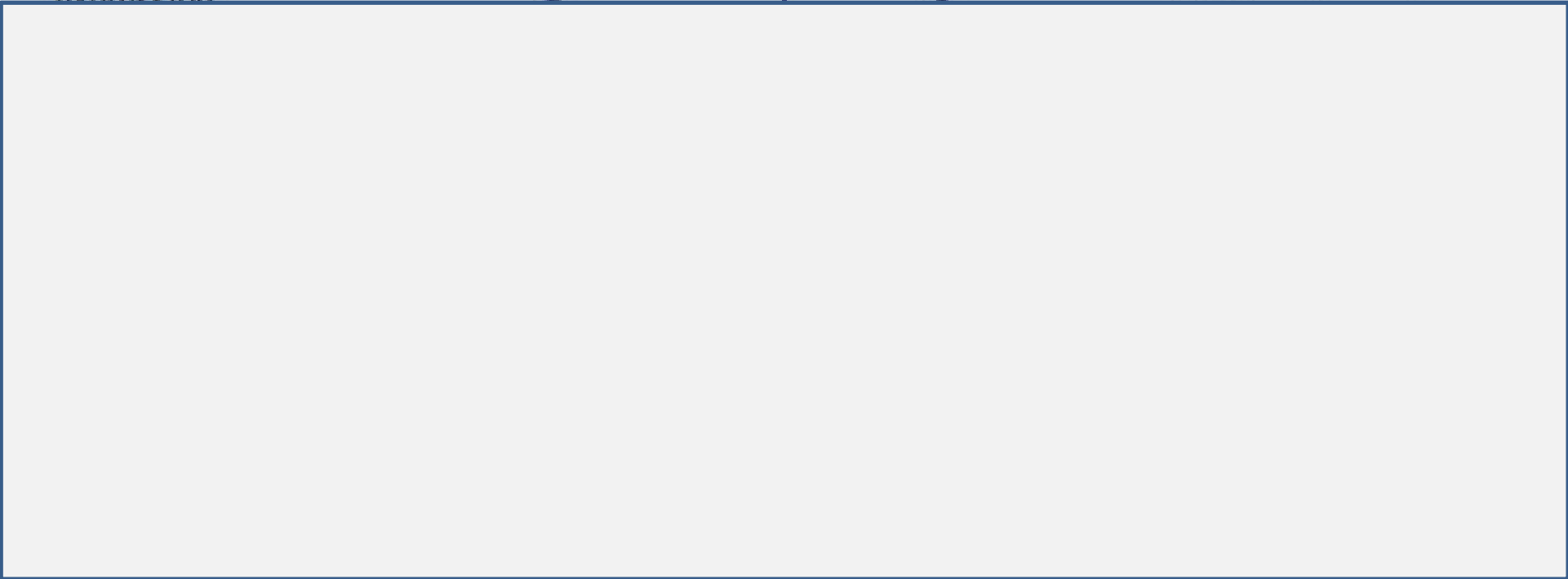
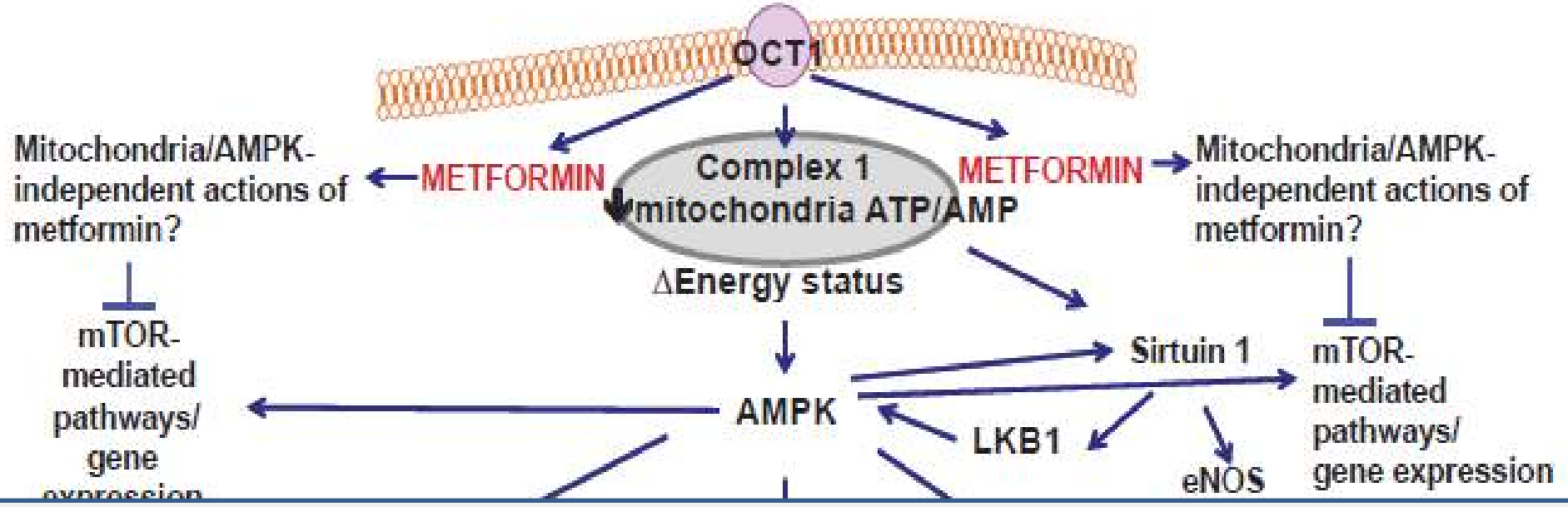
- ❖ Biguanidler 1922 yılında Werner ve Bell tarafından Galega Officinalis den sentezlendi
- ❖ Metformin, 1940'larda antimalaryal ajanların araştırılmasında yeniden keşfedildi
- ❖ **1957 de Fransız Dr. Jean Sterne metformini diyabet tedavisinde kullandı ve ilk yayını yaptı.**
- ❖ 1958 de İngilterede ve bazı Avrupa ülkelerinde kullanılmaya başlandı
- ❖ **1990'ların sonlarından beri tip 2 diyabet tedavisinde metformin altın standarttır**
- ❖ ABD'de FDA 1995 de onaylandı

Etki mekanizması

- ❖ Moleküler mekanizması TAM olarak anlayamamıştır
- ❖ MTF hedef organları **karaciğer, bağırsaklar, kas-yağ dokusu**
- ❖ Hücre içi AMP artar, adenilat siklazı inhibe eder, **cAMP'yi azalır** ve glukagon ile indüklenen glukoneogenezi inhibe olur
- ❖ mitokondriyal kompleks 1 inhibe ederek, AMPK akt stimüle eder (Hücrenin enerji sensörü)
- ✓ Hepatik **glukoneogenezi azaltır** (çeşitli yollarla)
- ✓ Yağ asidi **beta oksidasyonu arttırır**
- ✓ **Lipogenezi azaltır**
- ✓ GLUT 1 ve 4'ün plazma membranına ulaşmasını kolaylaştırır
- ✓ GLUT 4'ün glikoz taşıma kapasitesini arttırır
- ❖ DPP4 aktivitesini azalma ya da GLP-1 sekresyonunu arttırdığını göstermiştir.

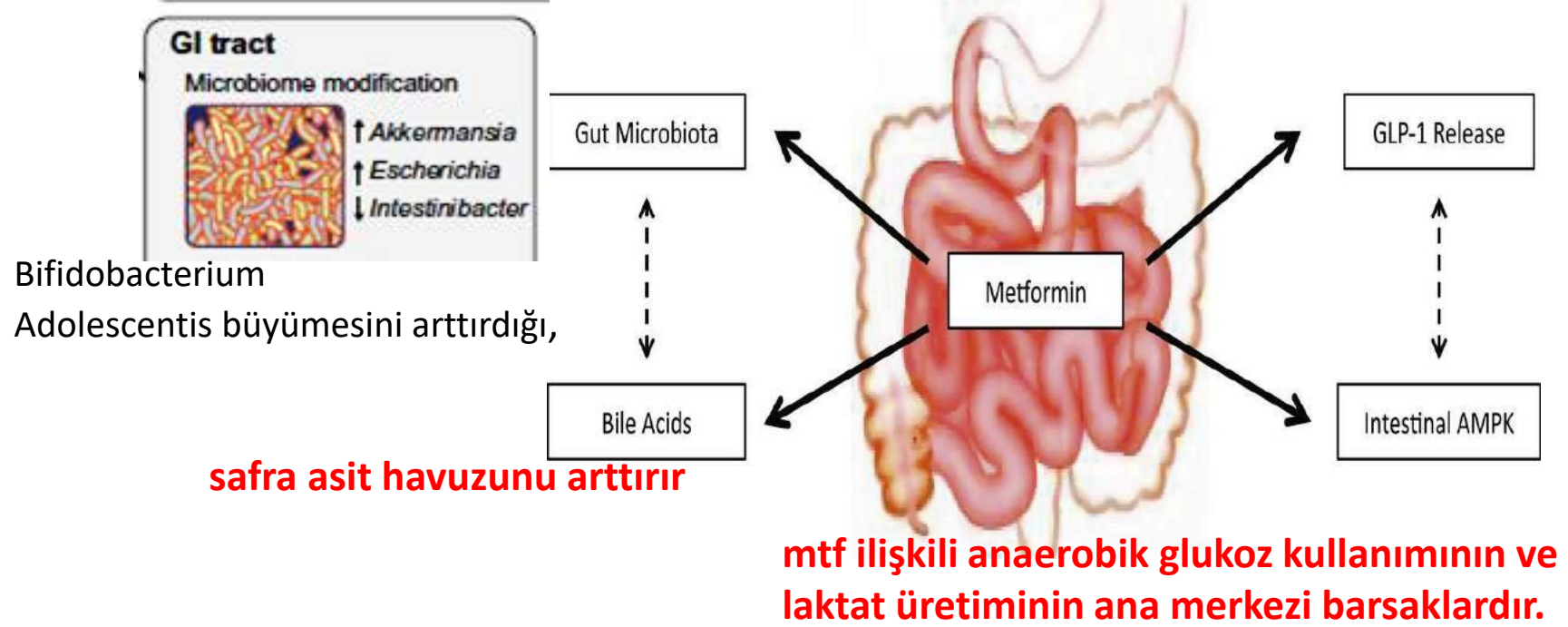


METFORMIN



Etki mekanizması

- ❖ MTF endojen glikoz üretiminde %25-30'luk düşüş sağlar
- ❖ iskelet kasları ve yağ dokusunda İnsülin duyarlı glukoz kullanımını %20-53 düzeltir
- ❖ Serbest yağ asitlerini %10-30 oranında azaltır
- ❖ Periferel dokularda (kas ve yağ) Hem endojen hem egzogen insüline karşı hassasiyeti arttırarak İnsülin ihtiyacını azaltır
- ❖ Beta hücreleri üzerine doğrudan etkisi yoktur
- ❖ insülin sekresyonunu uyarmaz
- ❖ Glukotoksisite ve lipotoksisitenin azalmasına bağlı olarak beta hücrelerini korur



- ✓ Mtf kons. ince barsakta plazmaya göre çok fazladır
- ✓ Barsaklar hem ilaca yanıtı hemde ilaç intoleransı açısından önemlidir
- ✓ Bağırsak duvarında anaerobik glukoz metabolizmasında artış
- ✓ İnce B. glukoz uptake'ini ve kullanımını artırır ve laktat üretimi artar
- ✓ İnce B. L hücrelerinden GLP-1 sekresyonunu indükler,
- ✓ Beta hüç. GLP-1 reseptör ekspresyonunu artırır

Farmakokinetik Özellikleri

- ✓ Oral alımı takiben, yaklaşık% 70'i ince bağırsaktan emilir ve geri kalanlar ise feçesle atılmakta
- ✓ Proteinlere fazla bağlanmaz, Değişmeden idrarda atılır
- ✓ Renal fonksiyonlar bozulduğunda vücutta birikir
- ✓ Metabolizma ve Eliminasyon KC etkisi yok
- ✓ Doz: 500 mg/gün başlanır, sonra 10-15 gün aralıklı 500 mg dozlarında artırılır.
1-2 ay içinde etkili doz olan 2x1000 mg'a çıkılmalıdır
- ✓ Metformin, öğünün ilk 10 dakikası içinde alınmalı, Bu şekilde alındığında biyoyararlanımın, tok karına alınmasına göre, daha yüksek olduğu bilinmektedir

Diyabet ilacından beklentilerimizi karşılıyor mu ?...

AKŞ: 50-70 mg/dl azalma

Etkinliği: yüksektir. HbA1c: %1.5-2.5 azalma

Kilo değişiliği: nötr veya Kilo kaybı

(daha çok viseral adipoz dokuda)

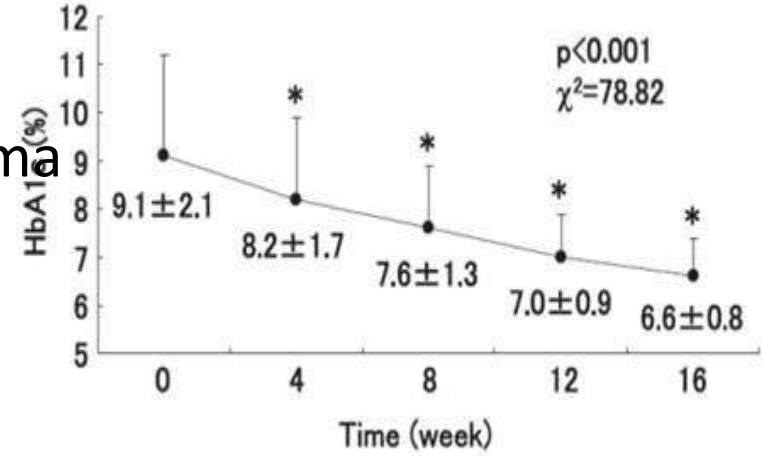
Hipoglisemi: neden olmaz

Maliyeti: ucuz

Oral: kullanımını kolay

Yan etki: GIS

Kardiyorenal koruma.....



**kontrendikasyon olmayan hastalarda
kullanılırsa tamamen güvenli**

MET Kombinasyonlardaki Yeri

- ✓ Glitazonlarla
- ✓ İnsülinle
- ✓ Sülfonilürelerle
- ✓ Glinidlerle
- ✓ α -Glukozidaz İnhibitörleri ile
- ✓ DPP-4'lerle
- ✓ GLP-1 Analogları ile
- ✓ SGLT-2i

Kombine ve sinerjizm

Metformin neden hala ilk seçeneğimiz?

***kanıta dayalı tıp ilkelerine göre, herhangi bir ilacı
herhangi bir hastalığın yönetiminde ilk tercih olmasını sağlayan
meta-analizlerin sonuçları ve randomize, yüksek kaliteli,
kontrollü klinik araştırmalar***

Metformin neden hala ilk seçeneğimiz?

- ✓ 60 yıldan fazla klinik kullanımdan
- ✓ T2DM tedavisinde anahtar rolünü sorgulanamayacak kadar kanıtladı
- ✓ Sayısız klinik çalışma ve gerçek dünya verisi, monoterapide ve kombinasyonda etkinliğini, güvenliğini ve iyi toleransını güçlü bir şekilde gösterdi
- ✓ Bu nedenle, T2DM'lilerde diyet ve egzersizle birlikte metformin kullanımı hala ADA tarafından birinci tercih olarak önerilmektedir

❖ **UKPDS34'te, metformin yeni tanı obez T2D bireylerde**

- ✓ Diyabetle ilişkili herhangi bir sonlanım % 32,
- ✓ Diyabete bağlı ölüm % 42
- ✓ Tüm nedenlere bağlı ölüm % 36 risk azalması göstermiştir

❖ **UKPDS80'de (UKPDS'nin girişim sonrası 10 yıllık takibi),**

Metformin ile yoğun tedavi

- ✓ Miyokard enfarktüsünde % 33
- ✓ İnmede % 20
- ✓ Mikrovasküler komplikasyonlarda % 16 oranında bir risk azalması
(vitröz kanama, retinal fotokoagülasyon veya böbrek yetmezliği)

- ✓ Metformin 1997 (UKPDS) dönüm noktası
- ✓ IDF, metformini 2005 yılında ilk küresel kılavuzunda T2D'nin yönetimi için birinci basamak ajan olarak onayladı
- ✓ 2006 yılında, ADA ve EASD ortak bir açıklamayla, T2DM'li ilk farmakolojik tedavide diyet ve egzersizle birlikte metformin önerdi
- ✓ 2011 yılında, Dünya Sağlık Örgütü metformini temel ilaçlar listesine dahil etti

Metforminin yeri son zamanlarda neden sorgulanıyor

Kardiyorenal koruma

- ✓ Diyabetlilerin 2/3 KVH ölmektedir
- ✓ KBH, T1DM'li kişilerin yaklaşık% 30'unu ve T2DM'li kişilerin yaklaşık% 40'ını etkiler

- ✓ Diyabet yönetimi son zamanlarda glisemik kontrolün ötesinde daha çok sonuç odaklı hale geldi
- ✓ İlaçların diyabet komplikasyonları üzerindeki etkisi ön plana geçti
- ✓ SGLT2i ve GLP-1Ras büyük kardiyovasküler sonuç çalışmalarından ve kardiyorenal korumaya ilişkin hızla artan kanıtlar mevcut kılavuzları etkilemeye başladı
- ✓ **Metforminin tahtı sarsılıyor mu ?**

Table 2—Randomized clinical trials involving metformin and CVD outcomes


Trial/year	Comparison	Study population	N	Main CVD outcome(s)	HR (95% CI)	P
UKPDS 34 (4) (1998)	Metformin vs. diet	Overweight, newly diagnosed	1,704	All-cause mortality	0.64 (0.45, 0.91)	NR
	Metformin vs. SU/insulin	T2D patients		Myocardial infarction	0.61 (0.41, 0.89)	0.010
HOME (6) (2009)	Metformin vs. placebo	T2D patients on insulin	390	Expanded MACE*	0.61 (0.40, 0.94)	0.02
SPREAD-DIMCAD (7) (2013)	Metformin vs. glipizide	T2D patients with CAD	304	Expanded MACE†	0.54 (0.30, 0.90)	0.026

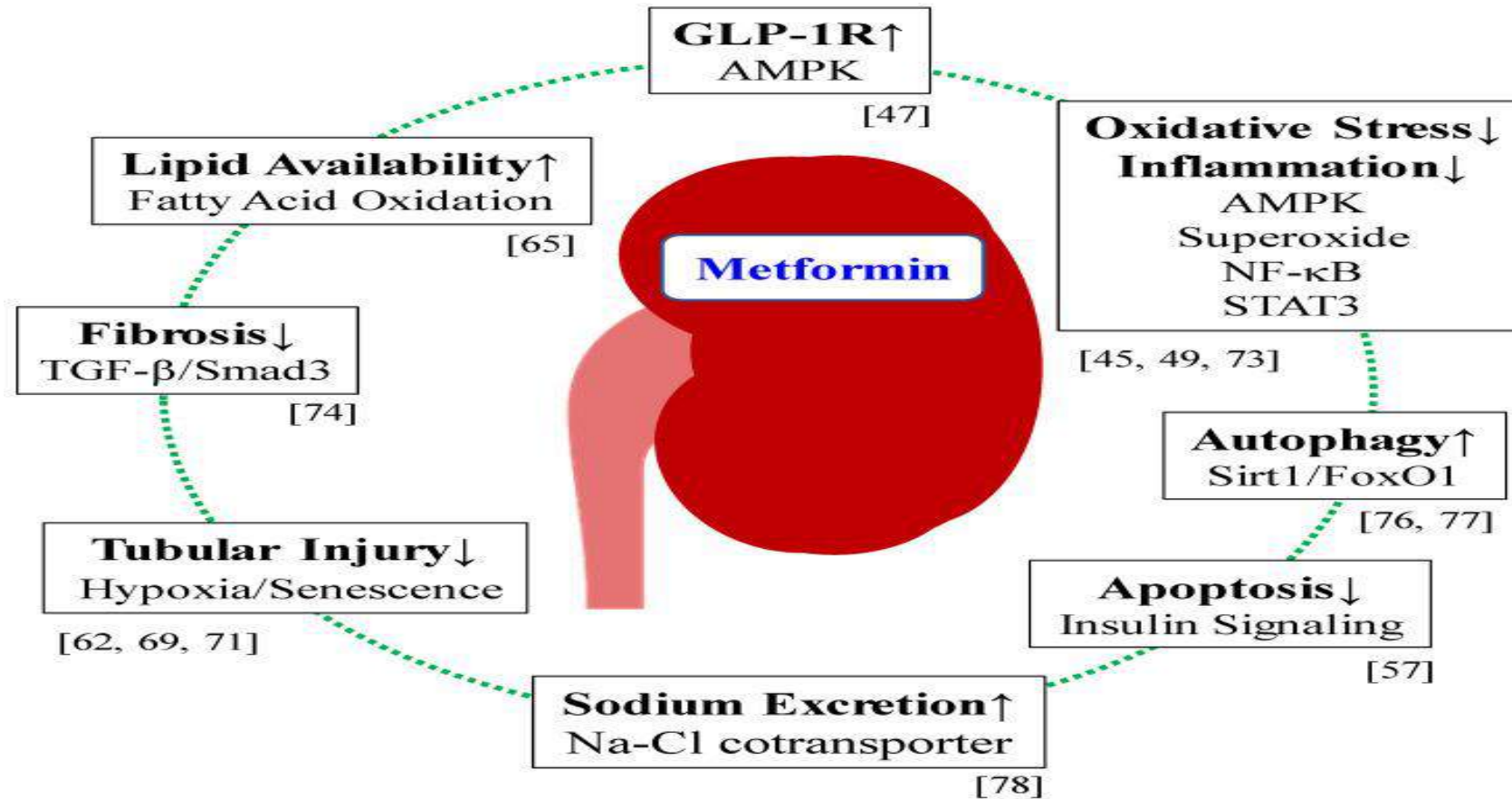
CAD, coronary artery disease; MACE, major adverse cardiovascular events; NR, not reported; SU, sulfonylurea. *Myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary or peripheral revascularization, electrocardiogram changes, heart failure, stroke/transient ischemic attack. †Cardiovascular cause, death from any cause, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or arterial revascularization.

Metformin, kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde multifaktöriyel yararlı etkiye sahiptir.

Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease

DKD ilerlemesini geciktirir

Daiji Kawanami *, Yuichi Takashi and Makito Tanabe



Studies	Patients	Results
UKPDS80. 2008 [5] Post-trial monitoring (10 years)	Overweight T2D <i>n</i> = 3277	Metformin (2550 mg/day) reduced microvascular complications (RR 0.84 [0.60–1.17])
Amador-Licona et al. 2000 [82] RCT (12 weeks)	T2D with incipient DKD <i>n</i> = 51	Metformin (850 mg/day) reduced urinary albumin excretion by switching from glibenclamide (5 mg/day)
Kooy et al. 2009 [85] RCT (4.3 years)	T2D with insulin therapy <i>n</i> = 390	Metformin (850 mg/day) did not reduce DKD (versus placebo)
Lachin et al. 2011 [86] RCT (5 years)	T2D with drug-naïve <i>n</i> = 4351	No beneficial effects of metformin (2000 mg/day) on DKD compared with rosiglitazone (8 mg/day) and glyburide (15 mg/day)
Kwon et al. 2020 [87] Retrospective, Observational, Cohort Study (7.3 years)	T2D with DKD <i>n</i> = 10,426	Metformin use was associated with lower all-cause mortality (RR 0.65 [0.57–0.73]) and ESRD progression (RR 0.67 [0.58–0.77])
Hung et al. 2015 [89] Retrospective, Observational, Cohort Study (2.1 years)	T2D with advanced CKD <i>n</i> = 12,350	Metformin use was an independent risk factor for mortality (HR 1.35 [1.20–1.51])
Roussel et al. 2010 [91] Observational Study (2 years)	T2D with established atherothrombosis (including CKD) <i>n</i> = 19,691	Metformin use was associated with lower all-cause mortality (RR 0.64 [0.48–0.86]) in patients with eGFR 30–60
Ekstrom et al. 2012 [92] Observational, Cohort Study (4 years)	T2D (including with CKD) <i>n</i> = 51,675	Metformin use reduced all-cause mortality (HR 0.87 [0.77–0.99]) in patients with eGFR 45–60
Marcum et al. 2018 [93] Observational, Cohort Study (5 years)	T2D with monotherapy of metformin or SU (including CKD) <i>n</i> = 175,296	Metformin use was associated with a lower mortality (versus SU) across all ranges of eGFR (HR 0.59–0.80). The greatest risk difference was observed in the eGFR category 30–44
Charytan et al. 2019 [94] Retrospective Study (4 years)	T2D with CKD (stage 3 and higher) <i>n</i> = 591 metformin users and 3447 non-users	Metformin use reduced the risk of all-cause mortality (HR 0.49 [0.36–0.69]), cardiovascular death (HR 0.49 [0.32–0.74]), cardiovascular composite (HR 0.67 [0.51–0.88]) and the kidney disease composite (HR 0.77 [0.61–0.98]) (versus non-users)

- ✓ Kardiyovasküler sonuç çalışmalarının çoğu yeni glisemik düşürücü ajanı plasebo ile karşılaştırırsa da, deneklerin çoğu arka planda metformin tedavisi alıyordu
- ✓ Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörlerinin ve GLP-1 RA'ların yararlı etkileri çoğunlukla metformin ile kombinasyon halinde gözlenmiştir

Study name	Medication	Metformin at baseline (%)
GLP-1 RAs		
ELIXA	Lixisenatide	67
LEADER	Liraglutide	76
HARMONY	Albiglutide	73
EXCEL	Weekly exenatide	76
REWIND	Dulaglutide	81
SUSTAIN 6	SQ semaglutide	74
PIONEER 6	Oral semaglutide	77
SGLT-2 inhibitors		
EMPA-REG	Empagliflozin	74
CANVAS	Canagliflozin	77
DECLARE	Dapagliflozin	82
VERTIS CV	Ertugliflozin	76

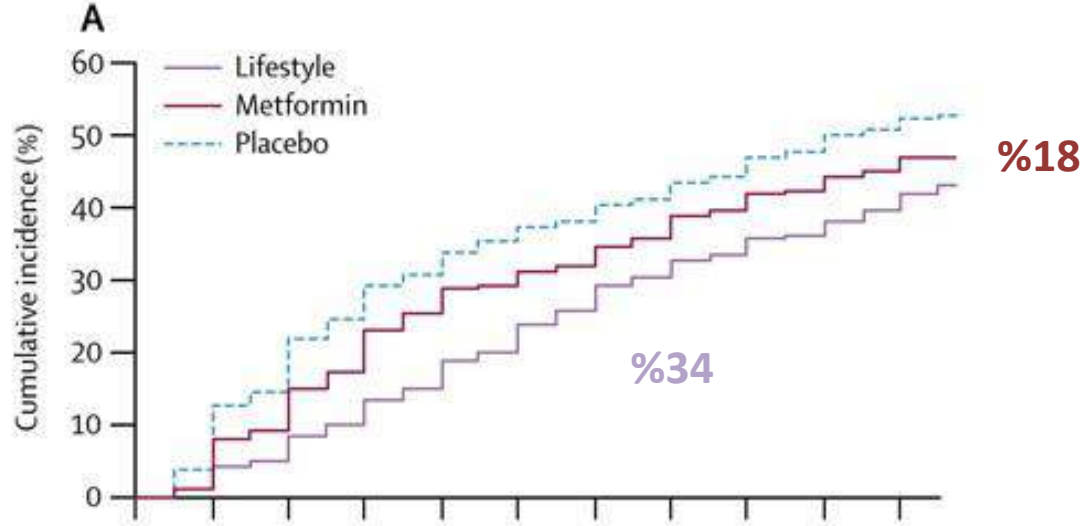
- ✓ Diyabet teşhisinin hemen ardından metforminin başlatılmaması gerektiğini gösteren hiçbir veri yoktur
- ✓ **Metforminin renoprotektif ve kardiyoprotektif faydalarını en üst düzeye çıkarmak için, erken aşamasından itibaren SGLT2 inhibitörleri veya inkretin bazlı tedavilerle kombinasyon halinde kullanmak gerekebilir**
- ✓ Ancak uygun tedavinin belirlenmesinde maliyet önemli bir faktör olmaya devam etmektedir

Prediyabette Metformin

- ❖ prediyabetli yetişkinlerin yaklaşık % 15-30'unun 5 yıl içinde diyabete ilerlemesi beklenmekte
- ❖ **Diyabet Önleme Programı (Diabetes Prevention Program-DPP) 2.8 yıl**
 - 3234 hasta
 - ✓ Mtf (2x850) tip 2 DM oluşumunu %31 azaltmıştır, (fiziksel aktivitede artış olmaksızın diyabet gelişme riskini düşürmüştür)
 - ✓ Tek başına yaşam şekli değişimi ise %58 azaltmıştır
 - **Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP-1), 2.5 yıl**
 - ✓ IGT'li olgularda MET (2x250),
 - ✓ T2DM gidişini %26.4 oranında azaltmış

Diyabet Önleme Programı Sonuç Çalışması (DPPOS)

(DPP 10 yıllık sonuçlar)



- ✓ DPP çalışmasındaki tedavi grupları serbest olarak 10 yıllık takip edilmiştir
- ✓ **10 yıl boyunca metformin kullanan prediyabetiklerde diyabet gelişme riski %18 azalmıştır**
- ✓ Bu çalışmada, diyabet başlangıcı plaseboya kıyasla , yaşam tarzı müdahalesi ile yaklaşık 4 yıl ve metformin ile 2 yıl gecikmiştir.

❖ Metaanaliz

- ✓ 1998 - 2017 yılları diyabetin önlenmesi
- ✓ 40 çalışmanın metaanalizi
- ✓ Etkili, güvenli, tolere edilebilir ve uygun maliyetli ve maliyet tasarrufu sağlayan bir müdahale olduğunu göstermektedir
- ❖ çalışmaların olumlu sonuçlarına dayanarak, metformin, prediyabeti önlenmesi için ADA tarafından önerilen tek anti-diyabetik ajan
- ❖ Prediyabette metformin kullanımı için FDA endikasyonu yoktur

TABLO 20.3: Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve kombine glukoz intoleransı (bozulmuş açlık glukozu + bozulmuş glukoz toleransı)'nda tedavi önerileri

Populasyon	Tedavi
BAG veya BGT tanısı alan kişiler	Yaşam tarzı değişimi programı (örneğin %5-10 kilo kaybı ve 30 dk/gün (veya ≥ 150 dk/hafta), orta şiddette fiziksel aktivite)
KGİ (BAG + BGT) veya YRG (A1C: %5.7-6.4) ile birlikte aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birisi bulunan kişiler: <ul style="list-style-type: none"> • <60 yaş • BKİ ≥ 35 kg/m² • Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü • Hipertrigliseridemi • HDL-kolesterol düşüklüğü • Hipertansiyon • GDM öyküsü • Fiziksel inaktivite 	<ul style="list-style-type: none"> • Yukarıda özetlenen yaşam tarzı değişimi programı ile eş zamanlı olarak Metformin* başlanabilir. • Bu grup hastalarda değiştirilebilir (HT, dislipidemi, obezite, vb.) KV risk faktörleri araştırılmalı ve varsa tedavi edilmelidir. • Bu gruptaki bireyler yaşam tarzı değişimi sağlamak üzere yapılandırılmış koruma programlarına öncelikle dahil edilmelidir.

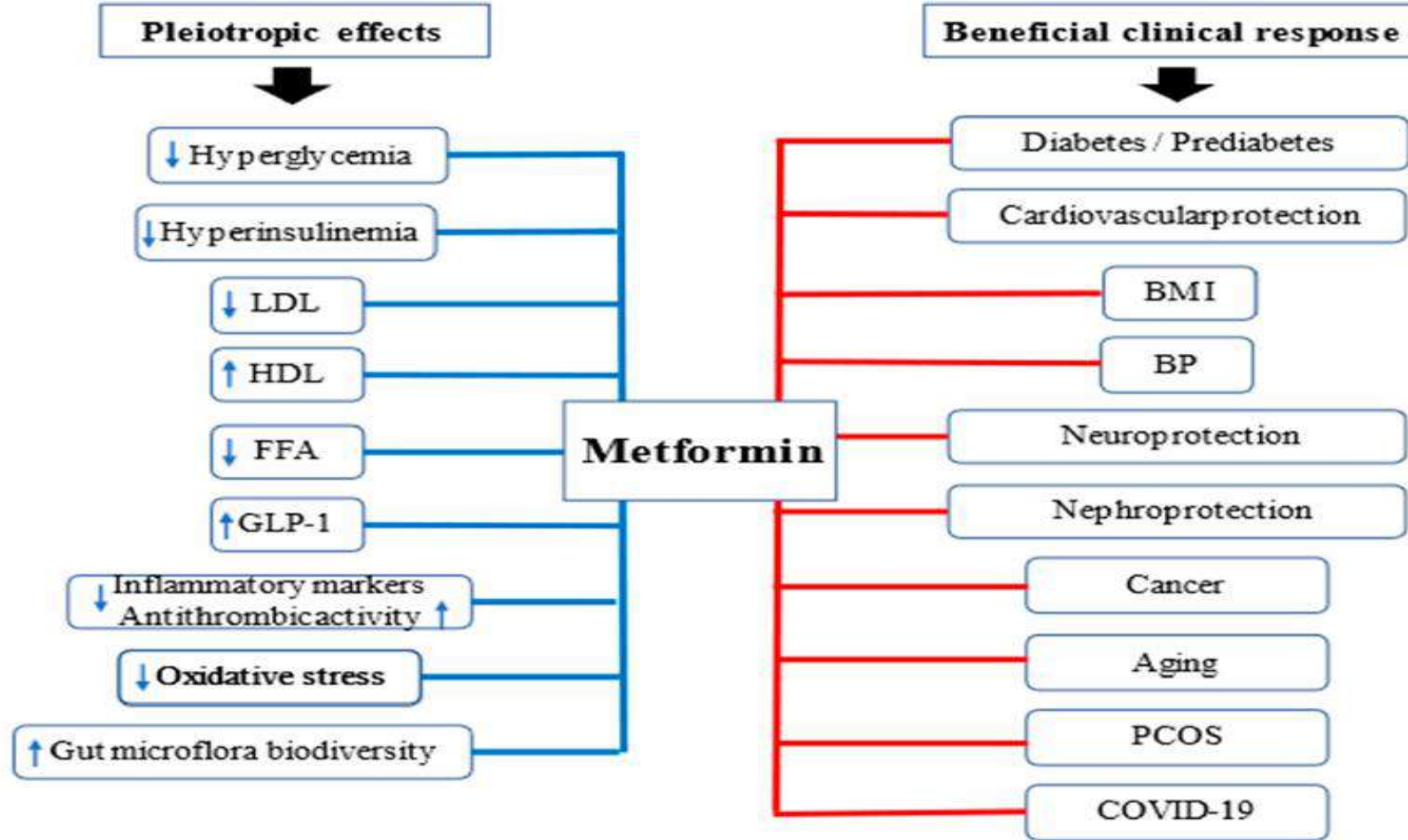
*Metformin 2x850 mg.

Table 1. National Care Guidelines Including Metformin Use for Type 2 Diabetes Prevention

Guideline, Year	Wording regarding metformin use in prediabetes
ADA (2018) ⁵⁵	“Metformin therapy for prevention of type 2 diabetes should be considered in those with prediabetes, especially for those with BMI ≥ 35 , those aged <60 years, and women with prior gestational diabetes mellitus”
ISCI (2014) ⁵⁶	“Metformin therapy for prevention of T2DM may be considered in those with IGT, IFG or an A1c, especially for those with BMI > 35, aged <60 years, and women with prior GDM”
AACE/ACE (2015) ⁵⁷	“In addition to lifestyle modification, medications including metformin, acarbose, or thiazolidinediones (TZDs) should be considered for patients who are at moderate-to-high risk for developing DM, such as those with a first-degree relative with DM”
VA/DoD (2010) ⁵⁸	“When lifestyle modifications have been ineffective at preventing a sustained rise in glucose, the patient may be offered pharmacologic therapy with a metformin or an alpha-glucosidase inhibitor (e.g., acarbose) to delay progression from pre-diabetes to a diagnosis of diabetes” The 2017 VA/DoD Guidelines for Management of Diabetes in Primary Care does not cover diabetes prevention.

AACE/ACE, American Association of Clinical Endocrinologists; ADA, American Diabetes Association; DPP, Diabetes Prevention Program; GDM, gestational diabetes mellitus; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; ISCI, Institute for Clinical Systems Improvement; T2DM, type 2 diabetes mellitus; VA/DoD, Veteran's Health Administration/Department of Defense.

Mtf'nin "ek faydaları"



MTF pleiotropik aktiviteleri, T2DM tedavisindeki lider konumunu haklı çıkarır ve bu istisnai ilaç önleme ve çeşitli hastalıkların yönetimi için yeni olanaklar sağlar

Metforminin yan etkileri

- ✓ Mtf ile ilişkili gis yan etkileri %20-30
- ✓ Hiç tolere edemeyen ise %5
- ✓ Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir)
- ✓ Kramplar
- ✓ Diyare
- ✓ Ağızda metalik tad
- ✓ B-12 vitamin eksikliği (vakaların %16'sında görülür). Periyodik olarak B-12 vitamin düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Düzeyin düşük olduğu, özellikle nöropati gelişmiş vakalarda B-12 vitamin replasmanı gerekir.
- ✓ Laktik asidoz

Metforminin kontrendikasyonları

- ✓ Karaciğer yetersizliđi
- ✓ Laktik asidoz öyküsü
- ✓ Ağır hipoksi, dehidratasyon
- ✓ Kronik alkolizm
- ✓ KV kollaps, akut miyokard infarktüsü (Mİ)
- ✓ Ketonemi ve ketonüri
- ✓ Tedaviye dirençli (sınıf 4) konjestif kalp yetersizliği
- ✓ Kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- ✓ Periferik damar hastalığı
- ✓ Major cerrahi girişim
- ✓ Gebelik ve emzirme dönemi
- ✓ İleri yaş (bazı otörlere göre >80 yaş)

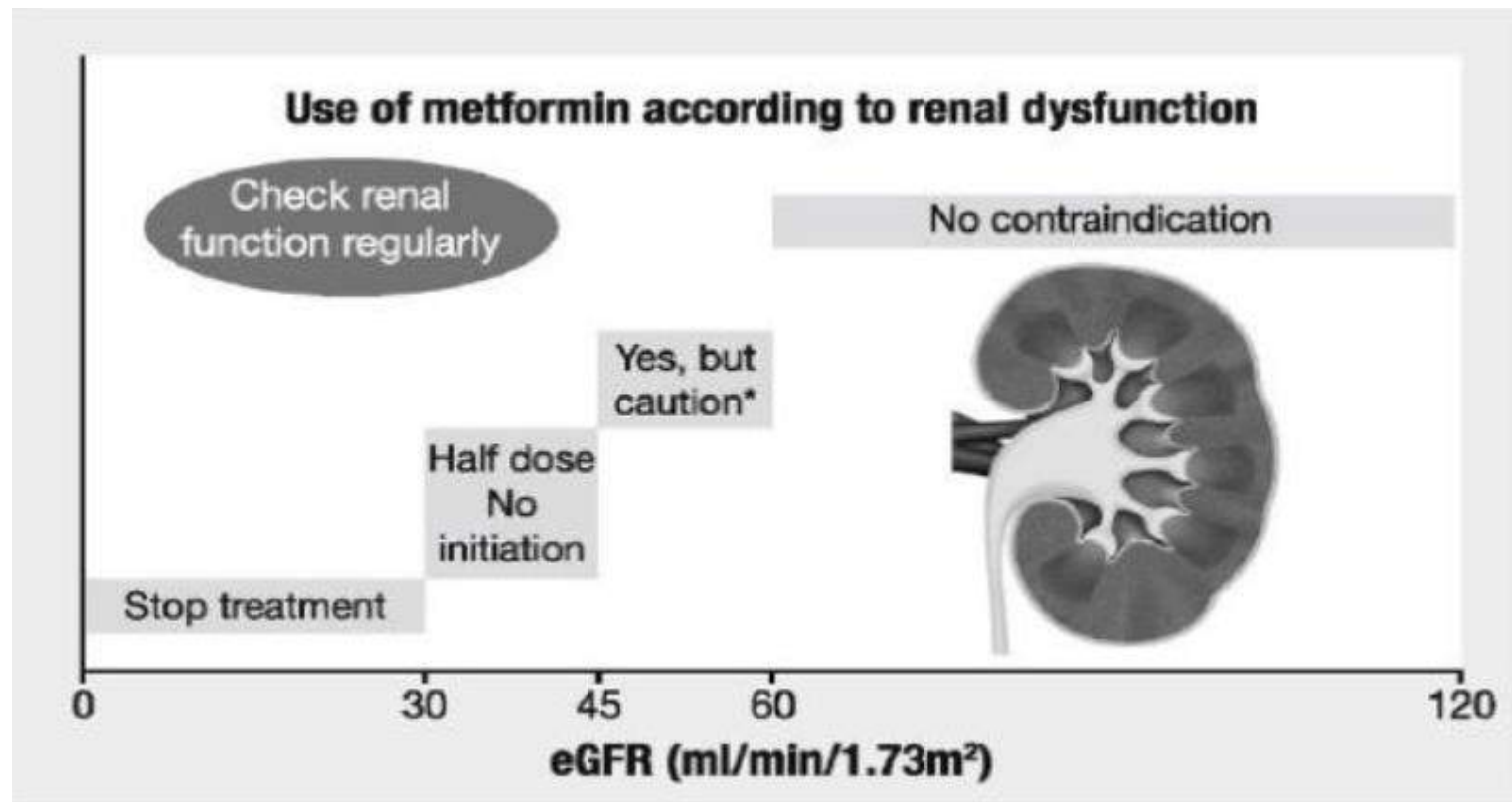


Table 1. Metformin management in patients with T2DM with stage 3A, 3B, and 4 CKD.

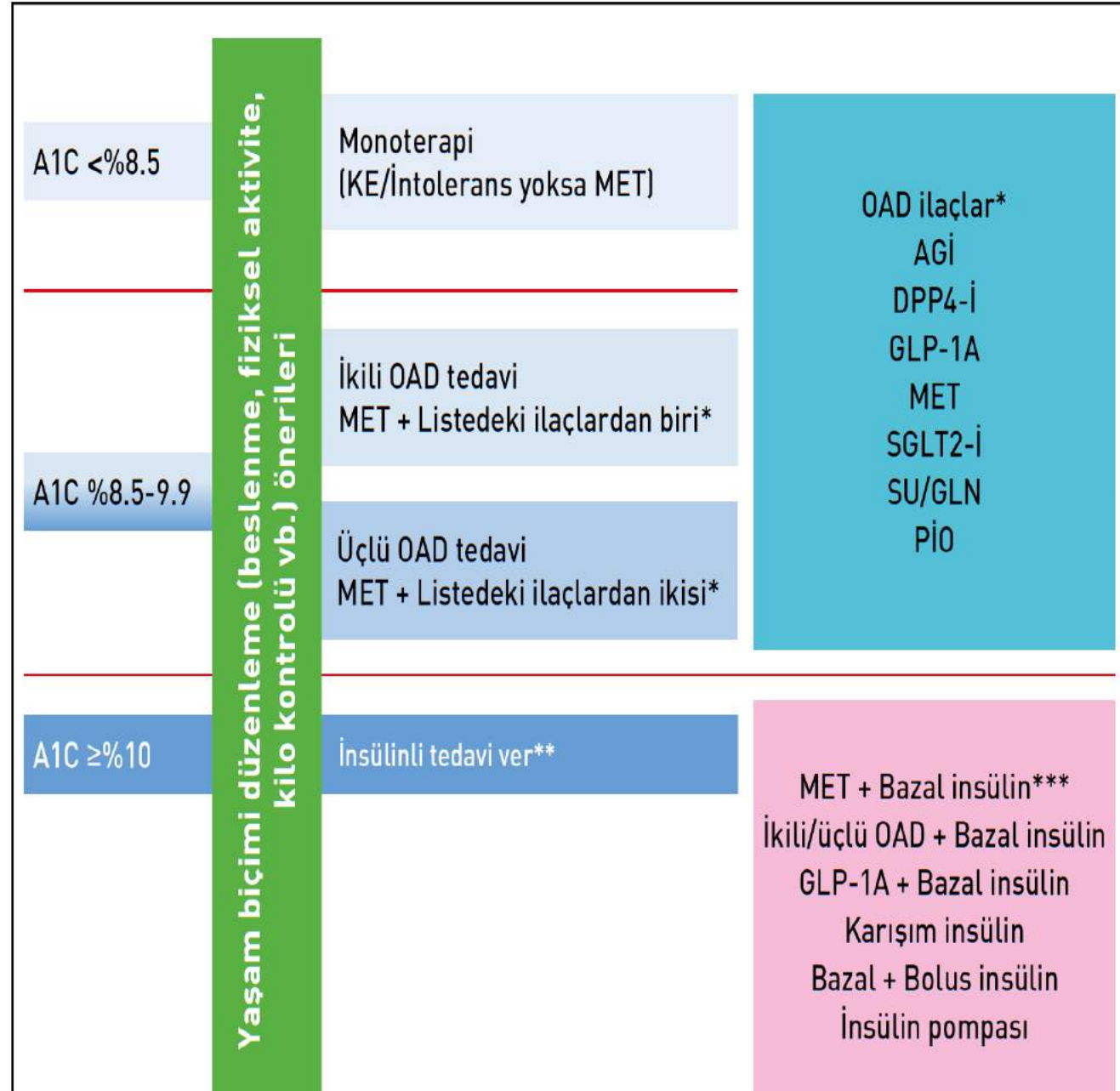
CKD stage	eGFR (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	Recommended daily dose
3A	45-59	0.5 g in the morning + 1 g in the evening
3B	30-44	0.5 g in the morning + 0.5 g in the evening
4	15-29	500 mg in the morning

T2DM: type 2 diabetes mellitus; CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

İdeal bir glikoz düşürücü ajan

- ✓ Güvenli, etkili, ucuz
- ✓ Çok az veya hiç olumsuz etkileşim
- ✓ Etkisi sürdürülebilir
- ✓ Çeşitli komorbiditeleri bireyde diyabetin tüm evrelerinde kullanıma uygun olmalı
- ✓ Uygulanması basit olmalıdır
- ✓ Diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıma uygundur
- ✓ Yukarıdaki kriterlerin çoğunu karşılayan tek bir ajan metformindir ve metformini kesinlikle birinci basamak ajan

Şekil 9.1: YENİ TANI Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması



Takip:
3 ay sonra A1C kontrol
(Bknz Şekil 9. 2)

	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Etkinlik	İnsülin, SU, MET, GLP-1A, PİO	AGİ, GLN, DPP-4İ, SGLT2-İ
Hipoglisemi riski	AGİ, DPP4-İ, GLP-1A, SGLT2-İ, PİO, MET	İnsülin, SU, GLN
Kilo değişimi	GLP-1A, SGLT2-İ	İnsülin, SU, GLN, PİO
Maliyet	MET, SU, AGİ	GLP-1A
Yağlı KC hast	PİO	
KKY	SGLT2-İ	PİO, Saksagliptin
Kardiyore-nal koruma	GLP-1A, SGLT2-İ	

YENİ TANI ALAN TİP 2 DİYABETTE TEDAVİ YAKLAŞIMI

HbA1c	BETA HÜCRE REZERVİ (C peptid: ng/ml)	TEDAVİ PLANI	TEDAVİ SEÇENEKLERİ					
<8	YETERLİ	MONOTERAPİ	Yaşam Tarzı Değişikliği	Metformin				
8 - 10	YETERLİ	İKİLİ KOMBİNASYON Metformin	Sülfonilüre/Glinid	Pioglitazon	DPP4 inhibitörleri	SGLT-2 inhibitörü	GLP-1 Analog Mim.	
>10	YETERLİ	ÜÇLÜ KOMBİNASYON Metformin	Sülfonilüre/Glinid DPP4 inh. GLP-1 Analog Mim.	Pioglitazon Sulfon/Glin DPP4 inh.	GLP-1 Analog Mim. Pioglitazon	DPP4 inh. SGLT 2 inh	GLP-1 Analog Mim. SGLT-2 inh	
	SINIRDA	BAZAL İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin	Sülfonilüre/Glinid Pioglitazon	GLP-1 Analog Mim.*	DPP4 inhibitörleri SGLT-2 inh.	GLP-1 Analog Mim. Pioglitazon	SGLT-2 inhibitörü Sülfonilüre/Glinid	
	YETERSİZ (C peptid: <0.5)	ÇOKLU DOZ İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin	Bazal/Plus Tedavisi DPP4 inh. SGLT 2 inh.		Bazal/ Bolus Tedavisi ± SGLT 2 inh. DPP4 inh.		Bifazik İnsülin 1, 2, 3 kez DPP4 inh. SGLT 2 inh.	

- Yaşam şekli değişikliği tüm basamaklarda önerilmelidir.
 - Akarboz tüm basamaklarda kombinasyon olarak kullanılabilir.
 - Tip 2 diyabette glisemi regülasyonu sağlandıktan sonra dinamik izlem sürdürülmeli, gerekirse tekrar bir önceki basamağa dönülerek ilaçlar ve dozları azaltılmalıdır.
 - C peptid beta hücre rezervinin en önemli göstergesidir. Tip 2 diyabette C peptid düzeyleri hiperglisemik koşullardan ve glukotoksiteden negatif olarak etkilenebilir. Ancak C peptid düzeyleri hiperglisemik koşullara rağmen yüksekse tedaviye yanıt açısından önem taşır.
 - Beta hücre rezervi yetersiz (C Peptid < 0.5 ng/ml) tüm hastalar HbA1c'den bağımsız olarak insülinle tedavi edilmelidir.
- * Bazal insülin ve GLP-1 analog koformülasyonu bir seçim olabilir.

İlk seçenek tedavi Metformin ve Kapsamlı yaşam tarzıdır (kilo yönetimi ve fiziksel aktivite dahil)

Yüksek riskli veya yerleşik ASCVD, CKD veya HF göstergeleri†

Temel A1C, bireyselleştirilmiş A1C hedefi veya metformin kullanımından bağımsız olarak düşünün *



TERAPÖTİK DURAĞANLIKTAN KAÇINMAK İÇİN TEDAVİYİ DÜZENLİ OLARAK YENİDEN DEĞERLENDİRİN VE DEĞİŞTİRİN (3-6 AY)



TERAPÖTİK DURAĞANLIKTAN KAÇINMAK İÇİN TEDAVİYİ DÜZENLİ OLARAK YENİDEN DEĞERLENDİRİN VE DEĞİŞTİRİN (3-6 AY)

†Arka plandaki glikoz düşürücü ilaçlardan bağımsız olarak bunlar yeni klinik hususlar haline geldiğinde eyleme geçilir.

- İlgili denemelere kayıtlı çoğu hasta, başlangıçta glukoz düşürücü tedavi olarak metformindir.

Glycemic Control Algorithm



2018 AAACE/ACE T2D Management, *Endocr Pract.* 2018;24(No. 1)

INDIVIDUALIZE GOALS

A1C \leq 6.5% For patients without concurrent serious illness and at low hypoglycemic risk

A1C $>$ 6.5% For patients with concurrent serious illness and at risk for hypoglycemia

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C $<$ 7.5%

Entry A1C \geq 7.5%

Entry A1C $>$ 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ✓ AGI
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGI
 - ⚠ SU/GLN
- MET** or other 1st-line agent +

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ DPP-4i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGI
 - ⚠ SU/GLN
- MET** or other 1st-line agent + 2nd-line agent +

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

SYMPTOMS

NO

YES

DUAL Therapy

INSULIN \pm Other Agents

OR

TRIPLE Therapy

ADD OR INTENSIFY INSULIN

Refer to Insulin Algorithm

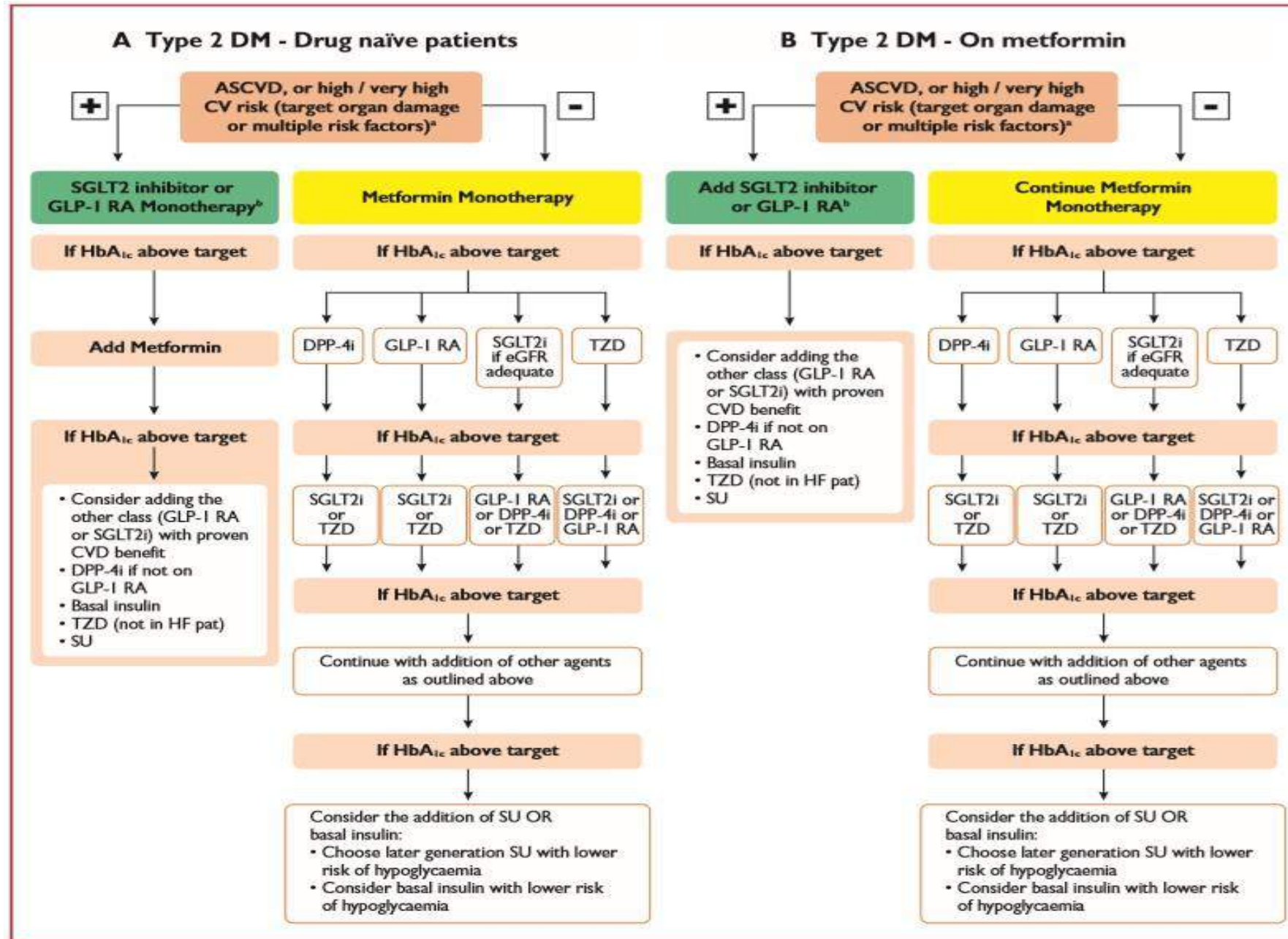
LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ⚠ Use with caution

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

PROGRESSION OF DISEASE

ESC 2019



sonuç

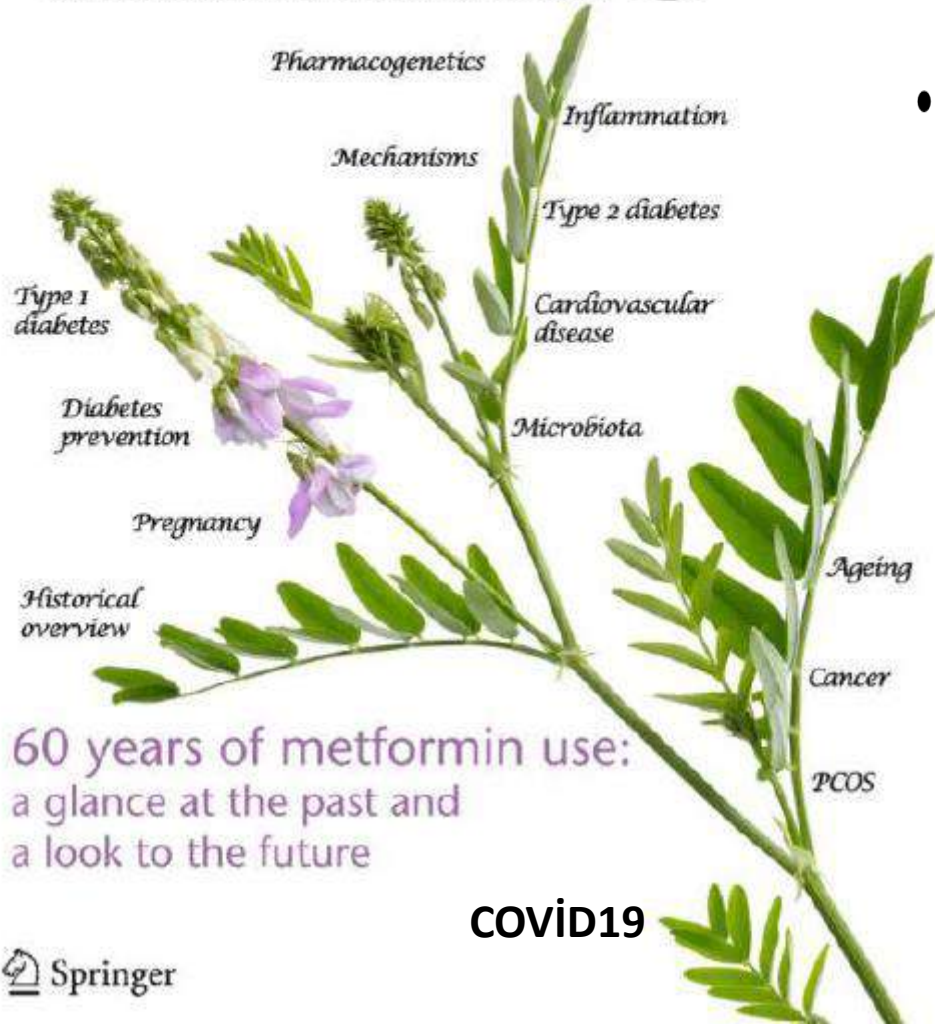
- ✓ En modern ilaçların aksine, metformin bitkisel tıpta kullanılan doğal bir üründen türetilmiştir ve belirli bir yol veya hastalık mekanizmasını hedeflemek için tasarlanmamıştır
- ✓ 1990'ların sonlarından beri tip 2 diyabet tedavisinde metformin altın standarttır
- ✓ 1996'da yapılan bir röportajın sonunda, Sterne şöyle dedi: “Hayatıma baktığımda, kesinlikle Dünya üzerinde bir amaca hizmet ettiğimi söyleyebilirim.



- ✓ Keşfedildi, unutuldu, yeniden keşfedildi, yeniden tasarlandı, reddedildi, kurtarıldı, ve aklandı
- ✓ Açığa çıkarılacak başka sırlar
- ✓ Bir ilacın nasıl fayda sağladığını tam olarak bilmemize gerek yok
- ✓ Güvenli bir şekilde nasıl kullanılacağını bilmek gerekir

Şampiyon belli ikinci kim

Journal of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)



- Metformin in the drinking water?

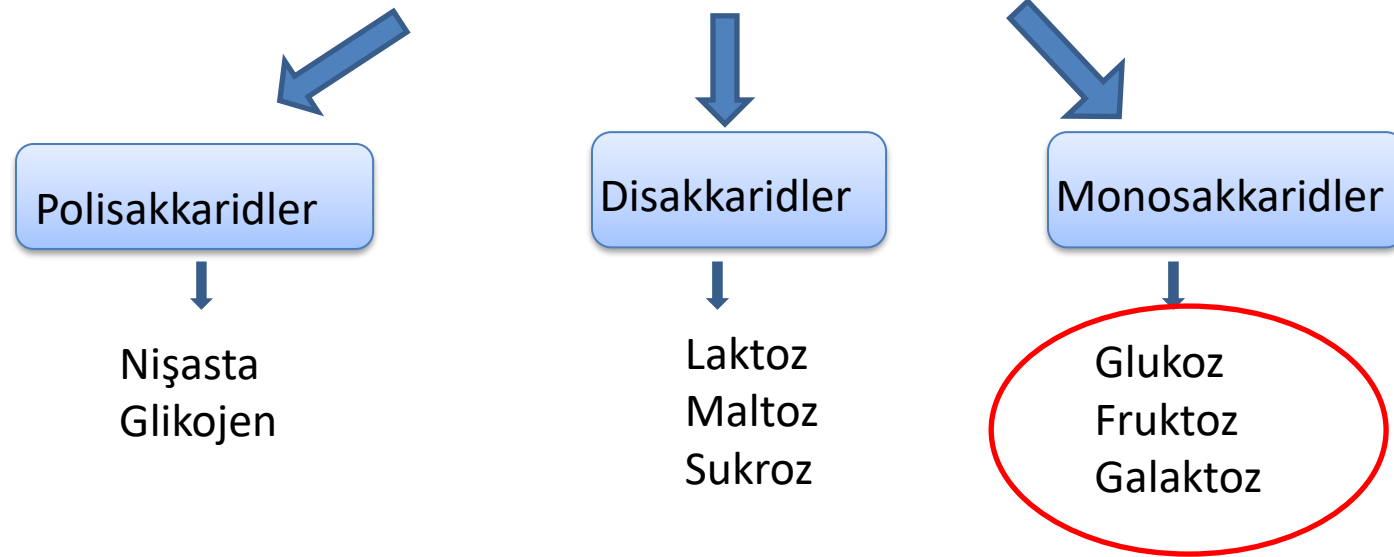
60 years of metformin use:
a glance at the past and
a look to the future

COVID19

***Alfa-glukozidaz inhibitörünü
kimlerde kullanalım?
(STOP-NIDDM'den günümüze)***

- ✓ ***a-glukosidaz enzleri*** oligosakkarit ve polisakkaritlerin bağırsakta kolayca emilen monosakkaritlere dönüştürülmesini kolaylaştırır
- ✓ AGİ: oligosakkaritlerin yıkan **glukoamilazı**, disakkaridlerin yıkan sukraz, maltaz, izomaltaz ve dekstranazı inhibe eder
- ✓ AGİ; Akarboz, miglitol ve vogliboz.
- ✓ Türkiye'de yalnızca akarboz var
- ✓ Bayer Pharmaceuticals Ltd. 1990 Almanya'nın ticari pazarına tanıttı
- ✓ ***1995'te Tip 2 DM 'nin tedavisi için FDA onayladı***

**Karbonhidratlar,
günlük enerji ihtiyacının % 50 sini karşırlar**



GİSde, tüm kompleks karbohidratlar basit monosakkaridlere çevrilir, sonra emilirler.

Akarbozun etki Mekanizması

- ✓ AGI'ler bağırsakta psedö karbonhidratlar gibi davranır
- ✓ fırçamsı kenarda bulunan AGE reversibl yarışmalı inhibisyonu,
- ✓ **alfa**-glukosidazlara doğal substratlarından daha yüksek afiniteyle bağlanır
- ✓ Tükürük ve pankreatik a-amilazı da inhibe eder
- ✓ Akarboz glukozamilazı %90 oranında baskılar (***Dolayısıyla nişastadan zengin olan asya tibi beslenmede uygun***)

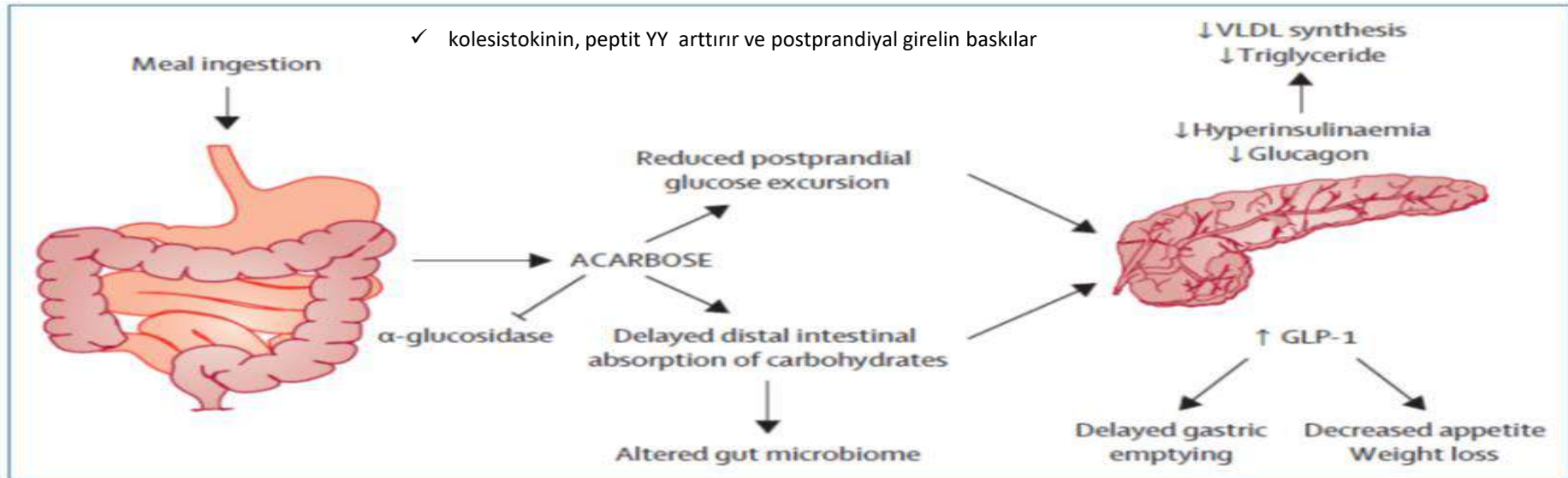
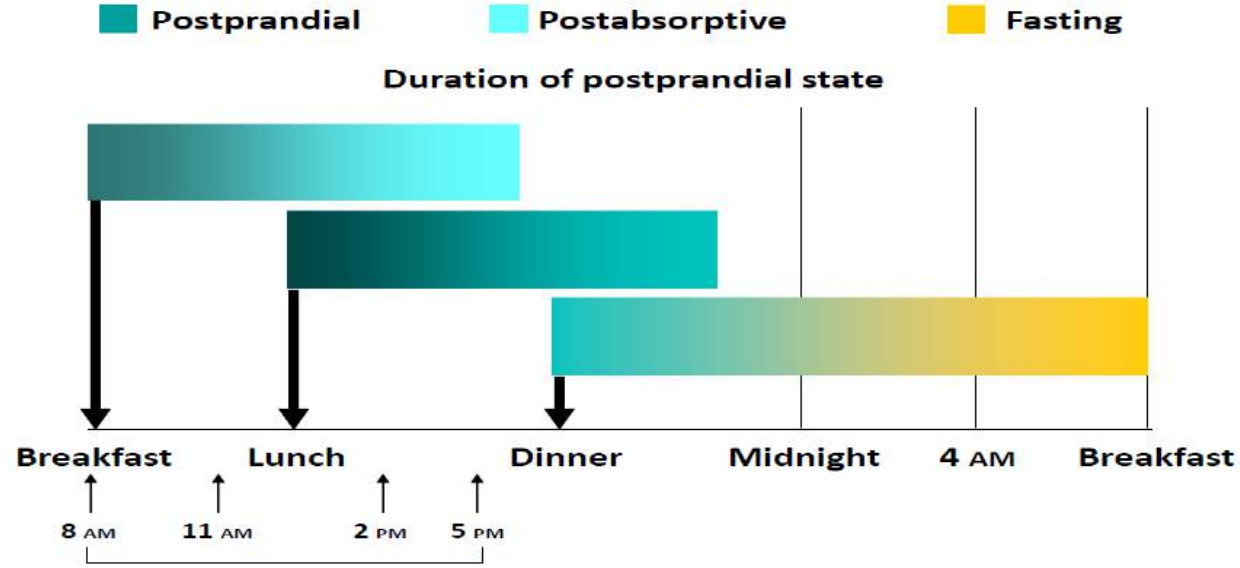


Figure: Mechanisms of action of acarbose

- ✓ Antihiperglisemik bir ajandır
- ✓ Kompleks karbonhidratların parçalanmasını engelle
- ✓ Glukozun barsaktan emilimi yavaşlar
- ✓ Postprandiyal hiperglisemiye %30-50 oranında azaltır
- ✓ postprandial hiperinsülinemi iyileşme
- ✓ Açlık plazma glukozu da ılımlı bir azalma
- ✓ Hipoglisemiye neden olmaz
- ✓ Malabsorbsiyona neden olmaz
- ✓ Sistemik absorpsiyonu zayıfdir

- ✓ Akarboz, GIS bağırsak bakterileri ve sindirim enzimleri tarafından metabolize edilir
- ✓ Feçesteki kısa zincirli yağ asit atılımını %22 artırır, trigliseriti düşürebilir
- ✓ Akarboz tedavisi ile ilişkili şişkinliğin ana bileşeni **H2 gazı** bağırsaktan dolaşıma emilir ve pro-enflamatuar sitokinlerin, özellikle IL-1b, TNF-a ve IL-6'nın salınımını baskılar
- ✓ PPG'yi düşürerek ve glikoz toksisitesini zayıflatarak beta hücre fonksiyonunu dolaylı ve olumlu bir şekilde etkiler

Postprandiyal dönem günümüzün büyük bir kısmını oluşturmaktadır.



Monnier L. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(suppl 2):3-11.

- ✓ Plazma glukoz pikleri artmış oksidatif stres ile ilişkilidir
- ✓ TKŞ kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalite için, AKŞ den daha güçlü bir gösterge
- ✓ Postprandial hiperglisemi:
 - Mikro ve makrovasküler komplikasyonların oluşmasına katkıda bulunur

Kullanım Şekli

- ✓ Optimal doz -zamanlaması üzerine yapılan bir çalışma, akarbozun yemeğin baŐlangıcında veya baŐlangıcından itibaren 15 dakika içinde olsa bile TKŞ kontrolünde etkili
- ✓ Günde üç kez "büyük öğünlerin ilk lokması" ile 25 mg başlanmalı (günde bir kez başlayıp üç defaya kadar titre edilebilir)
- ✓ Sadece TKŞ yüksek öĐünlerde kullanılabilir
- ✓ Her 4 ila 8 haftada bir titre edilebilir
- ✓ Maksimum doz 3x100 mg
- ✓ Hasta 60 kg'dan az ise, 3x50 mg'ı geçmemeli
- ✓ Diyetteki CHO miktarının < %50 ilaçların etkisini azaltmaktadır

Klinik kullanımı (mono-kombinasyon-insülin)

- ✓ Monoterapi veya kombinasyon terapisinin bir parçası olarak kullanılabilir
- ✓ HbA1c ortalama azalma monoterapide % 0.8'dir
- ✓ HbA1c'deki azalma başlangıç HbA1c ile orantılıdır
- ✓ HbA1c > % 9 ise -% 0,93, HbA1c < % 7 ise -% 0,56'dır
- ✓ AKŞ: 20 mg/dl, TKŞ de 40-60 mg/dl azalma

Table 3. Summary of trials – AGIs as monotherapy in patients with T2DM.

Ref.	Study drug	Dose and duration	Patients (N)	HbA1c (%)	FPG (mg/dl)	PPG (mg/dl)	Conclusion
<i>Acarbose monotherapy</i>							
[72]	Acarbose vs placebo	Acarbose: 25, 50, 100 or 200 mg t.i.d. Placebo: t.i.d. Duration: 24 weeks	495	Acarbose 25 mg: 7.37 50 mg: 7.08 100 mg: 6.98 200 mg: 6.79 Placebo: 7.83	Acarbose 25 mg: 77.4 50 mg: 212.4 100 mg: 135 200 mg: 270 Placebo: 7.2	Acarbose 25 mg: 381.6 50 mg: 352.8 100 mg: 365.4 200 mg: 333 Placebo: 406.8	More effective than placebo
[73]	Acarbose vs vildagliptin	Acarbose 300 mg q.d.; vildagliptin 100 mg q.d.; Duration: 24 weeks	661	-1.3 vs -1.4	-27 vs -21.6	Not reported	Similar glycemic control
[74]	Acarbose vs nateglinide	Acarbose 300 mg q.d.; Nateglinide 360 mg q.d.; Duration: 12 weeks	237	-0.83 vs -0.90	-19.8 vs -17.3	-39.6 vs -26.1	Greater reductions in PPG with acarbose
[75]	Acarbose vs glibenclamide	Acarbose 300 mg q.d. Glibenclamide 4.3mg q.d. Duration: 24 weeks	96	-1.1 vs -0.9	-25.2 vs 28.8	-39.6 vs -34.2	Greater reduction in PPG with acarbose
[76]	Acarbose vs Met	Acarbose 300 mg q.d.; Met1700 mg q.d.; Duration: 24 weeks	96	8.5 vs 9.8	136.8 vs 165.6	156.6 vs 196.2	Greater reduction in PPG with acarbose
[77]	Acarbose vs Met	Acarbose: 300 mg q.d. Met: 1500 mg q.d.	784	BMI >28 group: -1.06 vs -1.21	BMI >28: -23.9 vs -31.9	BMI > 28: -43.2 vs -44.5	Similar reduction in HbA1c and PPG

MARCH (Metformin and AcaRbose in Chinese as the initial Hypoglycaemic treatment)

- ✓ Genel olarak akarbozun FPG ve HbA1c seviyeleri üzerinde diğer OHA sınıflarıyla benzer etkileri, PPG daha etkili
- ✓ Monoterapide MTF ile karşılaştırıldığında benzer Hba1c düşüşü (-1.11 vs -1.12%), PPG u daha fazla düşüş

Table 4. Summary of trials – AGIs as add-on therapy in patients with T2DM.

Ref.	Study drug (add-on)	Dose and duration	Patients (N)	HbA1c (%)	FPG (mg/dl)	PPG (mg/dl)	Conclusion
<i>Acarbose as add-on therapy</i>							
[90]	Acarbose vs placebo to overweight patients (Met)	Acarbose: 100 mg t.i.d.; Met: 850 mg b.i.d./t.i.d. Duration: 26 weeks	152	Acarbose: -0.7 Placebo: +0.2	Acarbose: -18 Placebo: +23.4	Acarbose: -25.2 Placebo: +19.8	Greater glycemic control with acarbose
[93]	Acarbose + Met vs Met	Acarbose: 50 mg b.i.d./t.i.d. Met: 500 mg b.i.d./t.i.d. Duration: 12 weeks	229	Acarbose: -1.76 Placebo: -1.06	Acarbose: -45 Placebo: -27.7	Acarbose: -91.3 Placebo: -27	Greater glycemic control with combination therapy
[94]	Acarbose or Met or placebo (+diet + SU)	Acarbose 100 mg t.i.d.; Met 850 mg b.i.d.; Duration: 12 weeks	89	Acarbose: -2.3 Met: -2.5 Placebo: -1.3	NR	Acarbose: -46.8 Met: -46.8 Placebo: -36	Acarbose, Met effective in improving metabolic control
[98]	Acarbose, or repaglinide (Met + SU)	Acarbose 100 mg t.i.d.; Repaglinide 2 mg t.i.d. Duration: 27 weeks	103	Acarbose: -1.4 Repaglinide: -1.1	Acarbose: -10.7% Repaglinide: -9.5%	Acarbose: -16.2% Repaglinide: -14.9%	Similar glycemic control
[99]	Acarbose or placebo (Diet or SU or Met or insulin)	Acarbose 50 mg t.i.d. Duration: 52 weeks	354	Acarbose: -0.9% (Diet/SU); -0.8% (Met) -0.4% (insulin)	NR	Acarbose : 342 – 275.4	Greater PPG and HbA1c reduction with acarbose
[100]	Acarbose vs placebo (insulin + non-alcoholic liver cirrhosis)	Acarbose: 100 mg t.i.d. Duration: 28 weeks	100	Acarbose: 8.9 Placebo: 7.2	Acarbose: 173 Placebo: 146	Acarbose: 230 Placebo: 148	Greater reduction in HbA1c, FPG and PPG with acarbose
[78]	Acarbose (preprandial + prandial insulin)	A: human insulin 70/30 b.i.d. before meals + acarbose 50 mg q.d. B: human insulin 70/30 b.i.d. before meals + acarbose 50 mg t.i.d. C: human insulin D0/30 b.i.d. immediately before meals + acarbose 50 mg t.i.d. Duration: 16 weeks	60	Group A: 0.42 Group B: 0.45 Group C: 0.49	Group A: 7.38 Group B: 16.6 Group C: 7.7	Group A: 28.1 Group B: 26.3 Group C: 14	No glucose variability between Groups B and C; Acarbose permits adjustment of insulin dose time: 30 min to immediately before meals

- ✓ MTF, SÜ ,DPP4İ, TZD ve bazal insülin ile **kombinasyon** karşılaştıran çalışmalarda yararlı sonuçlar elde edilmiş
- ✓ Kombinasyon tedavisinin etkileri en az 5 yıl devam etmiştir

- ❖ İnsüline Akarbozun eklenmesi , 28 hafta
- ✓ plaseboya kıyasla HbA1c (%7,2'ye karşı %8,9)
- ✓ APG'de (146'ya karşı 173 mg/dl) ve
- ✓ PPG'de (148'e 230 mg/dl) azalma
- ❖ T2DM'li hastalarda insülin tedavisiyle ilişkili kilo alımını önlemiş

Safety and efficacy of acarbose in the treatment of Type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study

Gabriele Mertes *

Medical Department, Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen, Germany

Received 19 July 2000; received in revised form 1 December 2000; accepted 20 December 2000

Glycated haemoglobin, fasting and postprandial glucose, at baseline and after 5 years, in patients with Type 2 diabetes receiving acarbose monotherapy and those receiving acarbose therapy in combination with other antidiabetic therapy^a

	HbA _{1c} (%)			Fasting blood glucose (mmol/l)			Postprandial blood glucose (mmol/l)		
	Baseline	5 years	Difference	Baseline	5 years	Difference	Baseline	5 years	Difference
Acarbose+diet	8.4±1.9	6.6±1.1	-1.8	10.0±2.4	7.4±2.1	-2.6	11.6±2.9	7.7±2.3	-3.9
Acarbose+SU	9.2±1.6	7.2±1.6	-2.0	11.2±3.1	8.4±2.0	-2.8	12.3±3.0	8.8±2.2	-3.5
Acarbose+metformin	8.9±1.5	7.7±1.0	-1.2	10.1±3.4	8.6±2.5	-1.5	11.7±3.3	10.2±2.6	-1.5
Acarbose+SU+metformin	9.2±1.7	8.8±1.5	-0.4	11.2±3.0	9.2±2.4	-2.0	12.5±2.5	10.5±2.9	-2.0
Acarbose+insulin	9.7±1.8	7.6±1.6	-2.1	11.8±3.8	8.7±2.9	-3.0	13.3±3.9	9.5±2.7	-3.8
Acarbose+insulin+others	9.0±1.9	7.8±2.1	-1.2	11.2±3.1	9.1±3.9	-2.1	11.6±2.7	9.8±4.0	-1.8

Advers olayların görülme oranı % 4.7

UKPDS kan şekerini ve HbA1c düşürücü etkisinin en az 3 yıl sürdüğü gösterdi

✓ 5 yıllık süre boyunca

glisemik kontrolde

belirgin iyileşme

✓ HbA1c de ort 1.8 düşüş,

✓ AKŞ ort -48.6 mg/dl düşüş

✓ TKŞ ort -61.2 mg/dl azalma

Table I. Characteristics of various anti-diabetic drugs combined with metformin

Metformin	↓ HbA _{1c}	↓ PPG	Long-term efficacy	↑ Hypo-glycemia	↑ Fluid retention/ heart failure	↑ Body weight	↑ Bone fractures	Long-term safety	↑ Gastro-intestinal side-effects
Plus sulfonylureas	+++	+	-	+++	-	++	-	+	-
Plus repaglinide	++	++	+	++	-	++	-	+	+
Plus thiazolidinediones	++	+	++	+	++	++	+	+	-
Plus DPP-4/GLP-1	++	++	++	+	-	-	-	++	+
Plus α-glucosidase inhibitors	++	+++	+++	-	-	-	-	+++	++

Güvenlik ve tolerabilite

- ✓ Tedaviye bağlı ölüm, toksisite veya ciddi AE bildirilmemiştir
- ✓ Güvenliği ve etkinliğinin geriyatrik ve genç erişkinlerde benzer, Hatta geriyatrik popülasyonda daha iyi tolere edilmiş
- ✓ Pediyatrik popülasyonlarda çok sınırlı veriler mevcut
- ✓ Akarboz, gebelik kategorisi B'dir
- ✓ AGI'ler emzirme sırasında önerilmez
- ✓ İlaçlar hafif - orta derecede renal yetmezlikte güvenlidir, ancak ciddi böbrek yetmezliğinde kullanılmamalı (GFR < 25 ml/min veya kreatinin 2 nin üstünde)
- ✓ Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez

Yan etki

- ✓ Major yan etki GİS üzerine
- ✓ Dozla ilgilidir ve düşük dozda başlamakla, ilaca devamlı azalır
- ✓ İnce barsakta emilemeyen KH kalın barsakta bakterilerle fermente olur ve gaz açığa çıkar
- ✓ Diare (%3-14), flatulans (%20-78) ve şişkinlik
- ✓ Birkaç hepatit vakası bildirilmiş, ilaç stoplandığında gerilemiştir
- ✓ KCFT tedaviye başlanmadan önce ve sonra düzenli aralıklarla yapılmalıdır

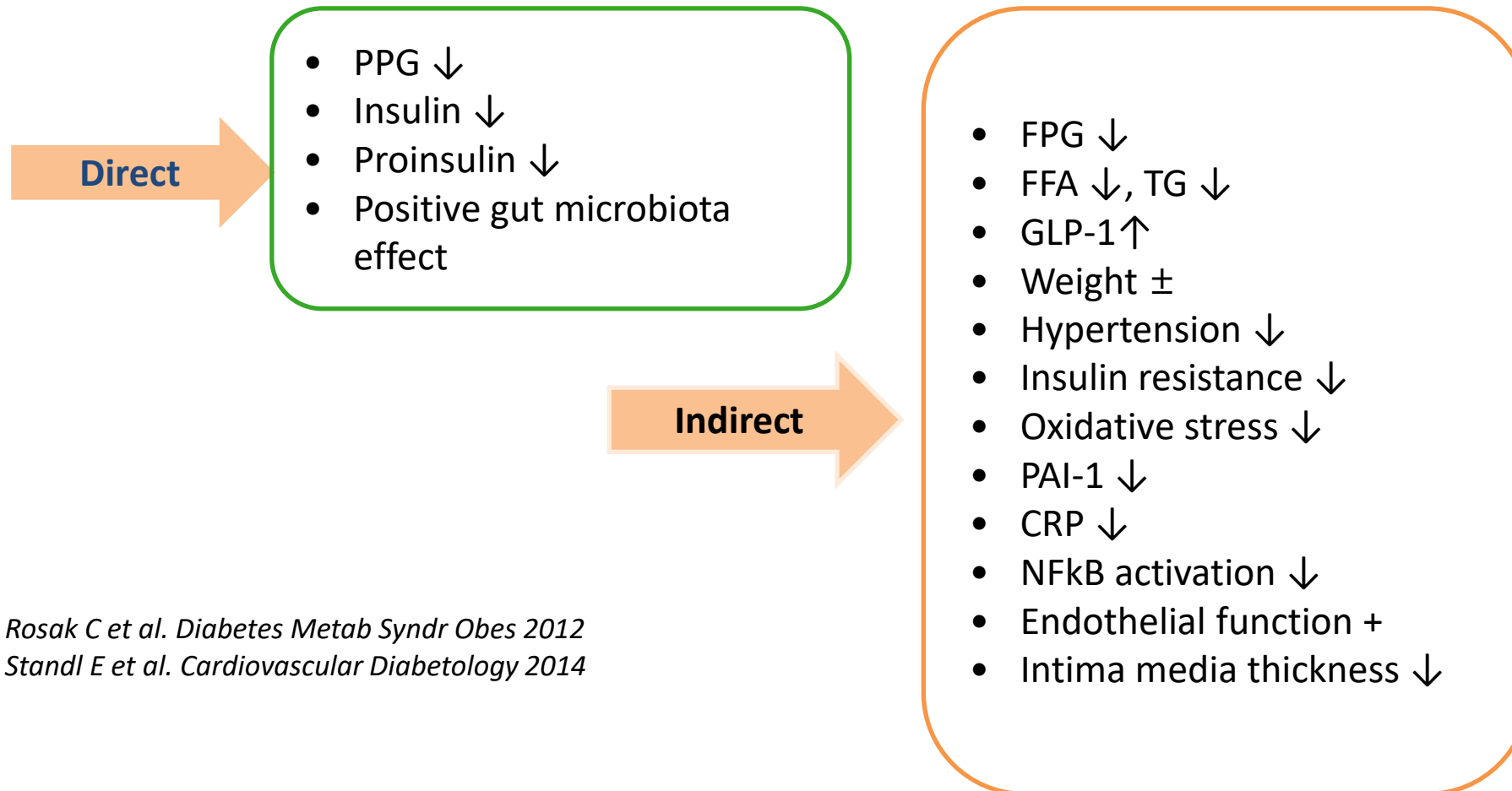
hipoglisemi

- ✓ Monoterapi hipoglisemiye neden olmaz
- ✓ insülin veya SU ile kullanıldığında hipoglisemiyle karşılaşılabilir
- ✓ Diğer anti-diyabetik ilaçlarla kombinasyonda hipoglisemi olursa, akarboz sükrozun (disakkarit, sofrta şekeri) parçalanmasını önleyecek ve glikoz emilimini geciktireceği için hastaya monosakkaritler glikoz (jel, tabletler, vb.) veya früktoz verilebilir
- ✓ Şiddetli hipoglisemi, intravenöz glikoz veya intramüsküler glukagon uygulaması gerektirebilir

Akarboz kontrendikasyonları

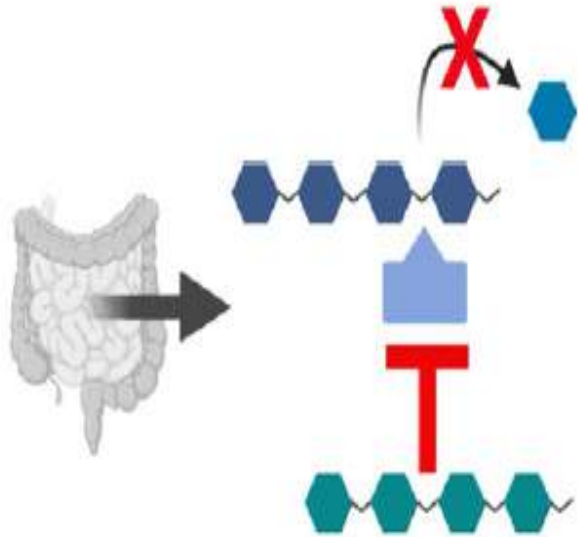
- ✓ İnflamatuvar barsak hastalığı
- ✓ Parsiyel barsak obstruksiyonu,
- ✓ Kolon ulserasyonu
- ✓ Gastroparezi
- ✓ Gebelik
- ✓ Laktasyon durumlarında
- ✓ Sirozda
- ✓ Kreatinin >2 mg/dl

Acarbose and its Effects on Cardiovascular Risk Factors



Rosak C et al. Diabetes Metab Syndr Obes 2012
Standl E et al. Cardiovascular Diabetology 2014

a



b

Acarbose effects:

- T2D Management
- Decreased PPG
- Gut Microbiome Benefits
- Anti-cancer Activities
- Increased Longevity



✓	✓
✓	✓
✓	✓
✓	✓
✓	?

Key:



oligosaccharide



glucose



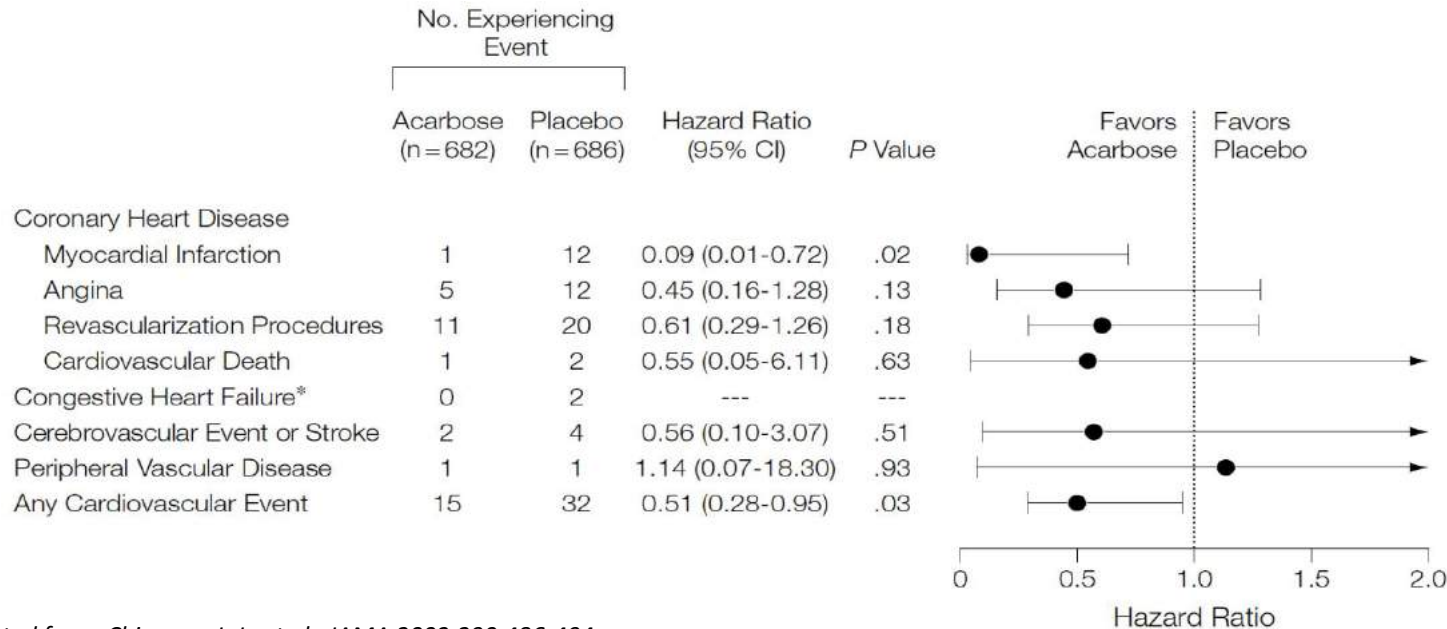
acarbose



α-glucosidase

Diyabet prevensiyonu

- ❖ **STOP-NIDDM**, uluslararası prospektif çalışma
- ✓ 100 mg akarbozun 3x1, diyabet gelişimini önlemedeki etkisi
- ✓ 1429 hasta, 3.3 yıl takip
- ✓ akarboz yeni diyabet gelişimini % 25 azalmaya neden olmuş (HR: 0.75;% 95 CI: 0.63-0.90; p = 0.0015),
- ✓ Sekonder kardiyovasküler olaylar (kardiyovasküler ölüm, koroner kalp hastalığı , konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler olay ve periferik vasküler hastalık) ve hipertansiyon üzerinede faydalı etkileri görülmüş.





Clinical research

Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies

M. Hanefeld^{a*}, M. Cagatay^b, T. Petrowitsch^b, D. Neuser^b, D. Petzinna^b, M. Rupp^c

^aCentre for Clinical Studies, GWT, Technical University, Dresden, Germany

^bBayer AG, Wuppertal, Germany

^cformerly Bayer AG, Wuppertal, Germany

Received 12 March 2003; received in revised form 8 July 2003; accepted 31 July 2003

KEYWORDS

Acarbose;
Cardiovascular events;
Meta-analysis;
Myocardial infarction;
Risk reduction;
Type 2 diabetes

Aims To assess if treatment with the α -glucosidase inhibitor acarbose can reduce cardiovascular events in type 2 diabetic patients.

Methods and results This meta-analysis included seven randomized, double-blind, placebo-controlled acarbose studies with a minimum treatment duration of 52 weeks. Type 2 diabetic patients valid for safety were randomized to either acarbose ($n=1248$) or placebo ($n=932$). The primary outcome measure was the time to develop a cardiovascular event. Primary analysis was conducted using Cox regression analysis. The effect of acarbose on metabolic parameters was also investigated. Acarbose therapy showed favourable trends towards risk reduction for all selected cardiovascular event categories. The treatment significantly reduced the risk for 'myocardial infarction' (hazards ratio=0.36 [95% CI 0.16–0.80], $P=0.0120$) and 'any cardiovascular event' (0.65 [95% CI 0.48–0.88], $P=0.0061$). Glycaemic control, triglyceride levels, body weight and systolic blood pressure also improved significantly during acarbose treatment.

Conclusion Intervention with acarbose can prevent myocardial infarction and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients while most of them are already on intensive concomitant cardiovascular medication.

© 2003 Published by Elsevier Ltd on behalf of The European Society of Cardiology.

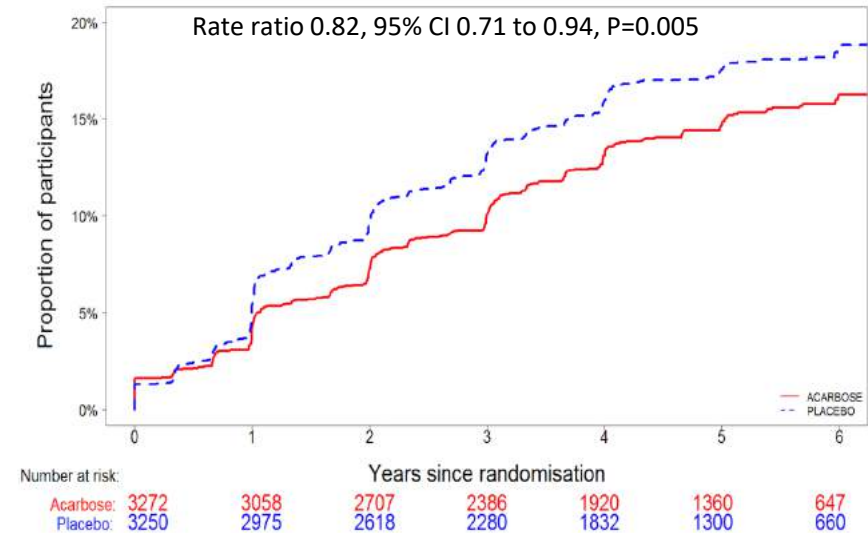
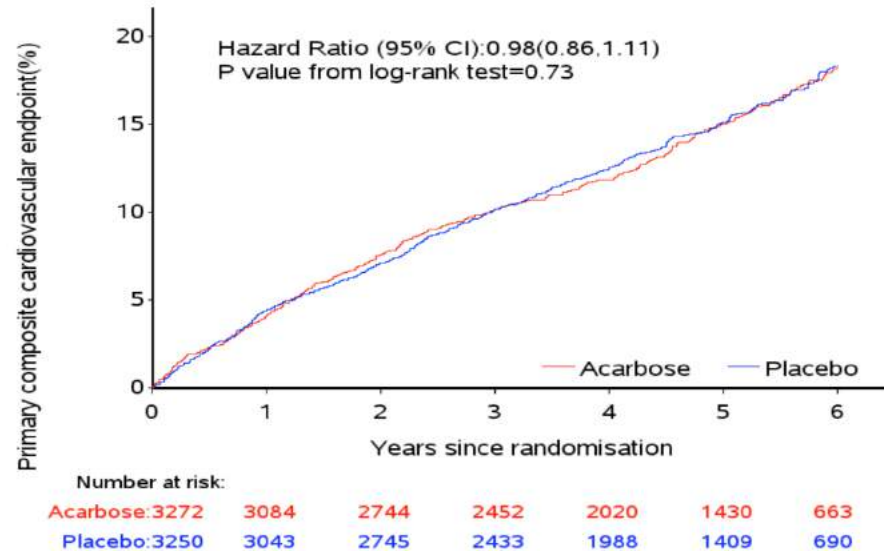
En az 52 hafta süren yedi randomize, çift kör, plasebo kontrollü akarboz çalışmasının **(MeRIA7)** meta-analizi,

Akarbozun **T2DM'de** düşük kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. : 0.65;% 95 CI: 0.48-0.88; $p = 0.006$),

STOP-NIDDM çalışmasının ve MeRIA7 meta-analizinin sonuçları, akarbozun IGT hastalarında veya T2DM'de hipertansiyon ve kardiyovasküler olay riskini azaltabileceğini öne sürse de,

The Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial

- ✓ 50 yaş ve daha büyük KVH ve **IGT'li** 6522 hastaya
- ✓ akarboz (N = 3272, günde üç kez 50 mg) ve plasebo (N = 3250) tedavisi
- ✓ 5 yıllık bir takip, beş nokta MACE
- ✓ Akarbozun IGT ve KKH olanlarda kardiyovasküler riski azaltmadığını göstermiş
- ✓ Akarboz diyabet insidansını% 18 azalttı



Klavuzlar.....

- ✓ FDA Tip 1 DM ve prediyabette onaylamadı
- ✓ AGI prediyabet / diyabet tedavisinde oldukça ihmal edilmiş ilaç sınıfı
- ✓ Birden fazla günlük dozlama ve zayıf tolere edilebilirlik nedeniyle, ABD ve İngilterede nadiren reçete ediliyor
- ✓ KH zengin beslenen Çin gibi Asya ülkelerinde daha popüler
- ✓ ADA ve EASD , mütevazı etkileri nedeniyle AGI'lerin kullanımını açıkça önermiyor
- ✓ IDF kılavuzları, AACE, AGI'leri birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedavi seçenekleri olarak monoterapi veya kombinasyon halinde önermektedir.
- ✓ Çin, Kore, Japonya, Hindistan kılavuzlar da AGI'lerin kullanılmasını desteklemekte

Klinik Kullanım

- ✓ Metformin kontrendike veya tolere edilemiyorsa monoterapi
- ✓ Metformin veya diğer ilaçlarla (insülin dahil) kombinasyon da
- ✓ Yüksek TKŞ ve yüksek yemek sonrası glukoz dalgalanmaları olanlar
- ✓ Yüksek KH diyetten kaçınamayan kişilerde
- ✓ Yaşlı multimorbid hastalar
- ✓ Karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar
- ✓ Düşük dozlarda, kardiyovasküler risk faktörleri olan, yüksek riskli prediyabetli bireylerde

sonuç

- ✓ Genel olarak AGI'ler güvenli
- ✓ PPG seviyelerini düşürür
- ✓ Kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde yararlı etkilere sahiptir
- ✓ pre-diyabetin açık T2DM'ye ilerlemesini azaltabilir

TEŞEKKÜR EDERİM

