

# 57. ULUSAL DİYABET

METABOLİZMA VE BESLENME HASTALIKLARI

## KONGRESİ

01 HAZİRAN - 04 HAZİRAN 2021



### DİYABETTE AKILCI İLAÇ

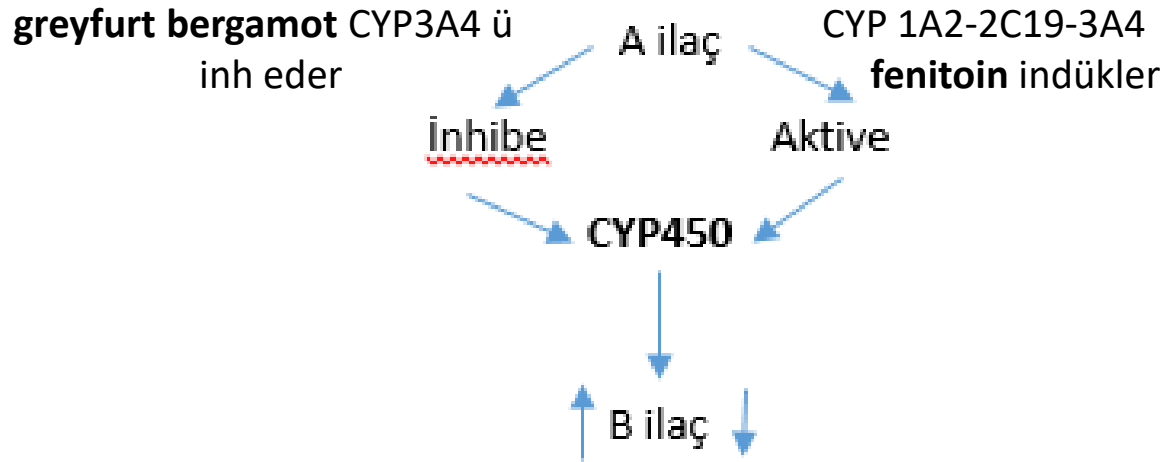
Gözardı Ettiklerimiz: Kullandığımız İlaçların Kontrendikasyonları  
ve Etkileşimleri

Pioglitazon DPP4 inhibitörleri SLT2 inhibitörleri

**Dr Nazlı Gülsoy Kırnay**

# Xenobiotik (ilaç- toksinler)metabolizması

## Cytochrome P450



**Amiodoran ve Karbamazepin** CYP 3A4 için substrattır (terapötik indeksleri dar\*)

- CYP450 (CYPs)= CYP *CYP kodlayan gen*
- Süperaille (300.000 den fazla protein 56 gen)
- Çoğu ilaç deaktive edilir (klopidogrel ve kodein aktive edilir)
- İlaç metabolizmasının %75 inden sorumlu

# Xenobiotik (ilaç- toksinler)metabolizması

- **OAT3 (organic anion transporter)**
- Renal proksimal tübül hücrelerinin bazolateral membranında yer alır
- Penisilin MTX İndometazin Siproflaksosin
- **UDP-Glukuronosil Transferaz (UGT)**

- **P-gp** P-glikoprotein - multidrug resistance protein 1 MDR1
- kolşisin tacrolimus kinidin dexametazon digoxin proteaz inhibitörleri substrat

İntestinal epitel → intestinal lümen hücre → bilier trakt Renal proksimal tübül → idrar kapiller endotel → kan-beyin bariyeri kan- testis bariyeri

İntestinal absorpsiyonunu azaltır artmış P-gp ilaç biyoyararlanım düşük

# Pioglitazon

- PPAR- $\gamma$  nükleer reseptör aktivatorü → enerji dengesi glukoz ve lipid metabolizmasında yer alan gen transkripsiyonunu deęiřtirir
- Orta düzeyde glukoz dūřürücü etki
- KVO (sekonder koruma) ve inme (primer koruma) ↓ NASH progresyonunda gerileme
- Dūřük hipoglisemi sıklığı

## PROactive study

Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial.

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefébvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators.

Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.

PMID: 16214598 Clinical Trial.

5238 hasta 3 yıl takip

# Pioglitazon

## Yan etki

- Nefes darlığı uzanırken
- **Baş ağrısı kas ağrısı**
- **Soğuk algınlığı semptomları**
- **Kilo alma ödem**
- İdrar renginde pembe kırmızılık
- İdrar yaparken zorlanma
- Alışılmadık el kol ayak ağrısı
- Görme değişiklikleri (maküler ödem\*)
- **Fraktür**

## Kontrendikasyon

- Semptomatik KY de (NYHA III-IV)
- Gebelik
- Tip 1 DM- DKA
- Pediatrik grupta

# Pioglitazon

## Uyarı

- Kalp yetmezliği hızlı kilo alma dispne ödem => monitorizasyon => doz azaltımı veya stop
- En yaygın ciddi ilacı bıraktıran advers olay KY

pioglitazon- plasebo %9 vs %7.7

bu nedenle ilacı bırakma %1.3 vs %0.6

NYHA I-II => 15 mg/gün

# Pioglitazon

## **İnsülin ile (3ay-6ay)**

- Kilo alma %6.4-14
- ödem %17-26
- hipoglisemi %15-%47
- üriner enfeksiyon -%8.7
- Üst solum yolu enfeksiyonu %14
- HT-%5

## **Sülfonilüre ile (3 ay-6ay)**

- Kilo alma %5.3-%13 (plasebo %0)
- ödem %12-23 (plasebo %2)
- hipoglisemi - %15
- üriner enfeksiyon -%6.8
- Üst solum yolu enfeksiyonu -%14

**İnsülin veya insülin sekretakokları ile verilecek ise  
hipoglisemiye dikkat %20 doz azaltımı**

# Pioglitazon

- **Mesane kanseri**

(2 yıllık carcinogenicity study erkek ratlarda 63 mg/kg gün doz üstü )

- 2605 hastanın 14 (%0.54)
- 2633 plasebo 5 (%0.19)
- 13 yıllık takip sonuçları plasebodan farkı yok (HR =1.00; 95% CI: 0.59-1.72) (%0.2 vs %0.08)
- ABD prospektif 10 yıllık (HR =1.06 [95% CI 0.89-1.26]) risk artışı yok
- İngiltere retrospektif (HR: 1.63; [95% CI: 1.22-2.19]) riski arttırır

Genetik toksikoloji çalışmalarında mutojenik değil

Özgeçmişinde veya aktif mesane kanserinde kontrendike



# Pioglitazon

## Fraktür

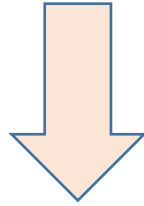
- 34.5 ay
  - kadın %5.1 (44/870) pioglitazon
  - %2.5 (23/905) plasebo
- => 1. yıldan sonra ve çalışma boyunca kaydedildi
- =>Kırıklar nonvertebral
- Erkeklerde plasebo ile benzer %1.7-  
%2.1)

Pioglitazon tedavisi sırasında kadın hastalarda kırık riski göz önünde bulundurulmalı standart kemik sağlığının değerlendirilmesine dikkat edilmeli

# Pioglitazon

## Böbrek

- GFR orta (30-50 ml/dk) ve şiddetli (<30 ml/) böbrek yetmezliğinde eliminasyon yarı ömrü normal GFR böbreğe göre değişmiyor



doz ayarı gerekmiyor

## Karaciğer

- Başlangıçta KCFT bakılması X2.5 üstü kontrendike
- Child B-C önerilmiyor
- Takipte monitorizasyon önerilmiyor=> Bilinen KC hastlığı yoksa
- Troglitazon hepatotoksik\* tokoferol yan zincir

# Pioglitazon

## Gebelik

- Hayvan deneylerinde organogenezde advers etkisi yok
- İnsanda risk belirlemek için veriler kısıtlı
- Maternal diyabetik ketoasidoz-preeklampsi erken doğum eylemi makrozomi

## Laktasyon

- Rat sütünde tespit ediliyor
- İnsanda veri eksik

# Pioglitazon

## Yaşlı

- PROactive %41 65 yaş üstü %1.6 75 yaş üstü
- Farmakokinetik parametreleri gençlerle benzer
- >75 yaş çalışmalarda küçük örneklem büyüklüğü nedeni ile dikkatli

## COVID-19

- ACE-2 ekspresyonunu arttırır ?
- COVID-19 hafif klinik evrede kullanılabilir
- Aktif enfeksiyon varlığında yeni başlangıç ted önerilmez
- Sıvı/elektrolit denge sorunu olanlarda dikkat

# Pioglitazon etkileşimleri

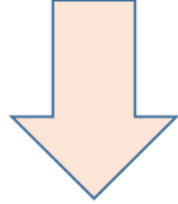
## İlaç Etkileşimleri

- CYP2C8 indükleyici (**rifampin**)  
Pioglitazon düzeyini önemli oranda azaltır  
⇒ Bu durumda pioglitazon yerine başka bir rejime geçilmesi 45 mg/gün den yüksek doz önerilmiyor
- **Topiramate** Pioglitazon düzeyini azaltır nedeni ?  
Glisemik kontrol
- CYP2C8 inhibitörü (**Gemfibrozil**) => x3 pioglitazon => max 15 mg/gün
- Premenopozal - anovulatuvar ovulasyon indüksiyonu
- Etinil östrodiol ve nöretidron içeren OKS lerin plazma konsantrasyonunu %30 azaltır → kontrasepsiyon konusunda dikkat

# DPP4 inhibitörleri

## Etkinlik

- Orta düzeyde glukoz düşürücü etki
- GLP-1 ve GIP endojen debragasyonunu sağlayan DPP4 enzim inhibisyonu



İnsülin sekresyonunda artma Glukagon sekresyonunda azalma

- 12 DPP4 inh mevcut 4 tanesi FDA
- Antidiyabetik farmakokinetik mekanizmalar benzer diğer farmakokinetik özellikler farklı
- Linagliptin fekal atılım
- Diğerleri üriner yolla

# DPP4 inhibitörleri

- **Sitagliptin:** TECOS
- **Saksagliptin:** SAVOR-TIMI 53\*
- **Alogliptin:** EXAMINE
- **Vildagliptin:** Metaanalizler

Ek KVH risk artışı yok

\*KY nedenli hospitalizasyonunda artış  
(3.5% vs. 2.8%; HR, 1.27; 95% CI, 1.07  
to 1.51; P=0.007)

KY riskinde artış Saxagliptin Alogliptin FDA 2016 uyarı

# DPP4 inhibitörleri

## Ciddi yan etkiler

- **Akut pankreatit** (fetal ve nonfatal hemorajik ve nekrotizan) Allogliptin EXAMINE plaseodan farksız (%0.3-0.4)fatal PC tit yok Saxagliptin SAVOR TIMİ 53 %0.3 plasebo ile benzer Sitagliptin TECOS fark yok (%0.3-0.2)
- Kaşıntı- Stevens-Jhonson send
- **Arthralji ciddi- yaygın (RA?)**
- Oligüri renal fonks kötüleşme ABY
- Nefes darlığı
- Konstipasyon
- Kilo alma
- Rabdomiyoliz

## Sık yan etkiler

- Hipoglisemi (SU- insulin)
- Burun akıntısı
- Boğaz ağrısı plaseboya göre ÜSYE daha yüksek (%15.5 vs %6.2)



# DPP4 inhibitörleri

## Kontrendikasyon

- Tip 1 DM
- Diyabetik ketoasidoz
- Pankreatit öyküsü

## Uyarı

- **Sitagliptin-Vildagliptin-Saxagliptin:**  
GFR: 45-90 ml/dk doz ayarı  
gerekmiyor GFR: 45-30 ml/dk yarı doz  
mg/gün GFR: <30 veya HD-PD ¼
- **Linagliptin** GFR göre doz ayrı  
önerilmiyor\*
- İleri KC hast veri yok orta düzey KC  
hasarında (Child <7) kötüleşme yok
- **Vildagliptin** KCFT monitorizasyonu

# DPP4 inhibitörleri

## Gebe- laktasyon

- Gebelik: ratlarda 1000 mg/kg da maternal toksisite
- Plasental transfer
- Laktasyonda tespit toksik dozda plazma/süt: 4/1
- İnsanda bilgi yok

## Pediatric- yaşlı

- Pediatric yaş grubunda önerilmiyor
- Faz III çalışmasında 3884 hastanın Geriatri 65 yaş üstü (725 n ) 75 yaş üstü (65 n) gençlere göre benzer

# DPP4 inhibitörleri

## COVID-19

- DPP-4 pek çok dokuda immun sistem ve solunum sisteminde bulunur
- SARS-COV2 virüsünün bu enzimi kullanarak hc girişi sağlayabileceğine yönelik veriler var
- Klinik çalışmalarda çelişkili veriler mevcut

Ağır enfeksiyon yoksa tedaviye devam

# DPP4 inhibitörleri

## İlaç Etkileşimleri

- **Vildagliptin-Alogliptin**

CYP den bağımsız hidrolize ( UGT ile- %25 değişmeden idrar)

- **Sitagliptin** CYP3A4/CYP2C8 P-gp OAT3

Renal tübüler sekresyon

P-gp inh (siklosporin) OAT3 inh

(ibuprofen furasemid indapamid) ile

tübüler sekresyon inh edilebilir

Kendisinin bu enzim sistemlerini inh edici etkisi yok

- **Linagliptin** CYP3A4-P-gp\*

- **Saxagliptin** CYP3A4/5\*

Digoxin Pioglitazon warfarin etinil östradiol  
metformin gliburid simvastatin ile önemli etkileşimi  
yok

\* CYP3A4 → Fenitoin rifampin ilaç dozunu azaltır

# SGLT2 inhibitörleri

## Etkinlik

- Proksimal tübülde SGLT2 taşıyıcıyı inh ederek glukoz reabsorb inh
- Orta düzeyde glukoz düşürücü etki
- Kalp yetmezliği nedenli hospitalizasyonu azaltır (NYHA II-IV)

## Uyarı- kontrendikasyon

- Tip 1 DM
- Diyabetik ketoasidoz
- Pediatrik yaş grubu
- GFR<30 ml/dk
- Diyaliz

# SGLT2 inhibitörleri

KVO ve KBH progresyonunu ↓

- **Empagliflozin: EMPA-REG** → KVO ölüm ↓, KY hospitalizasyon ↓ MI veya inme riski plasebo ile benzer (NEJM 2015-ACC 2020)
- **Canagliflozin : CANVAS ve CANVAS-R** → KVO ölüm, MI veya inme riski (MECE) ↓ KY hospitalizasyon ↓
- **Dapagliflozin: DECLARE** → KVO ölüm ↓ MACE benzer KY hospitalizasyon ↓

# SGLT2 inhibitörleri

## Ciddi yan etki

- Ketoasidoz (KŞ 250 mg/dl altında bile)
- Ciddi üriner sistem enfeksiyonu  
pyelonefrit
- Hipoglisemi (SÜ insülin)
- Nekrotizan fasciit
- **Alt ekstremitte amputasyonu (Canagliflozin\*) 1000 hasta-yılı başına 5,9'a karşı 2,8 olay)**

## Yaygın yan etki

- Vajinal penil mantar enfeksiyonu
- ÜSYE
- Sık idrara çıkma
- **Kırık (canagliflozin\*) 100 hasta yılı başına 1.09-1.59-1.19 (100-200-300 mg)**

# SGLT2 inhibitörleri

## Renal

- GFR<30 ml/dk ve diyalizde *kontrendike*
- GFR> 45 ml/dk doz ayarı önerilmiyor
- \*GFR 30-45 ml/dk tavsiye edilmiyor (KŞ regülasyon endikasyonu)

\*KY DM+/- KVO ve KY hospitalizasyonu amaçlı endikasyonda doz ayarı önerilmiyor

## Karaciğer

- Hafif orta KC yetmezliğinde doz ayarı gerekmez
- Ciddi KC hasarında yarar/zarar hesabı

## Labaratuvar

- Hct artış (%2.3)
- LDL kolesterolde artış (%2.5)
- Serum HCO<sub>3</sub> azalma



# SGLT2 inhibitörleri

## Gebelik

- Gebelik ve laktasyonda önerilmez
- Hayvan çalışmalarında teratojenik  
renal pelvik ve tübüler dilatasyon  
irreversibl  
Laktasyonda sütte tespit+

## Yaşlı

- Dapaglilozin 65 yaş üstü hastalarda güvenlik ve etkinlik benzer (%24 65 yaş üstü %3.5 75 yaş üstü) 65 yaş üstünde hipoTA advers olayı yüksek\*
- Empagliflozin 65 yaş üstü (%32) 75 yaş üstü (%6) idrar yolu enfeks oranı yüksek 25 mg da daha yüksek hipoTA yüksek

# SGLT2 inhibitörleri

## İlaç Etkileşimleri

- **Empagliflozin** direkt atılır → %55 idrar %41 dışkı CYP ye inhibisyon idüksiyon etkileri yok-düşük
- **Dapagliflozin** metabolize olur (UDP-Glukuronosil Transferaz (UGT) ile metabolize edilir - %10 CYP) P-gp ve OAT3 substratı  
→ esas olarak idrarla atılır %15 dışkı

Metformin Pioglitazon Sitagliptin  
Glimeprid HCT Valsartan Simvastatin  
Rifampin

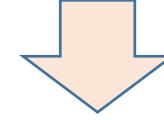
ile kullanımda doz ayarına gerek yok

# SGLT2 inhibitörleri

## Metabolizma-ilaç etkileşimi

- **Canagliflozin**\_ UDP-Glukuronosil Transferaz (UGT) ile metabolize edilir\*
- %7 CYP3A4 ile matabolize
- P-gp ve CYP nin zayıf inhibitörü

- rifampin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir UGT indükler



Canagliflozin doz artışı yap

Digoxin ile birlikte alındığında Digoxinin plazma konsantrasyonunu %30 arttırır

# SGLT2 inhibitörleri

## Karsinogenez

- Canagliflozin farelerde tm artmamış ancak
- Ratlarda LH yüksekliğine ikincil testiküler tm
- Klinik çalışmalarda erkeklerde LH yüksekliği yok
- Renal tübüler adenom ve karsinom ratlarda artmış Feo artmış
- Artmış glukozüri ety?

# SGLT2 inhibitörleri

## COVID-19

- DKA riski nedeni ile aktif enfeksiyonda kullanımı riskli sayılabilir
- Sıvı denge bozukluğu renal fonks bozukluğunda önerilmez

Ciddi COVID-19 da stop

# 57. ULUSAL DİYABET

METABOLİZMA VE BESLENME HASTALIKLARI

## KONGRESİ

01 HAZİRAN - 04 HAZİRAN 2021



Teşekkürler..