

T2DM Tedavisinde 5N1K ile Paradigma Değişimi GLP-1 RA'ların tedavideki yeri

Prof. Dr. Fahri Bayram

Prof. Dr. Sibel Güldiken

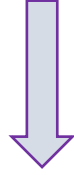
Prof. Dr. Okan Sefa Bakıner

Tip 2 DM Tedavisinde Eksik Kalan ve Karşılanamayan İhtiyaçlar

Etkili HbA1c Düşüşü

Glisemik Etkinlik (A1c farkı)

Plaseboya göre



%0.5-1.6 ↓

- Kilo kaybı daha fazla
- Hipoglisemi daha az
- * GIS yan etki ve maliyet daha fazla!

Glarjin, DPP-4i, glitazon ve SU'ye göre



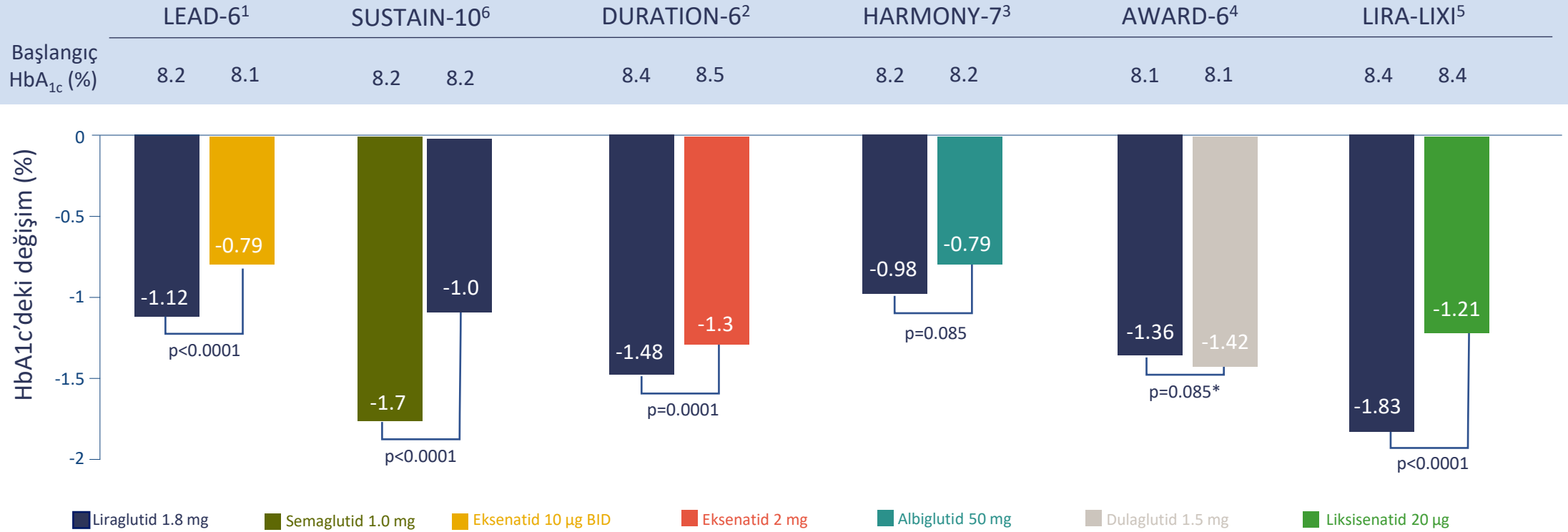
%0.2-0.3 ↓ veya benzer

Shyangdan ve ark, Cochrane Database Syst Rev, 2011

* 17 çalışma, 8-30 hafta, A1c %8-8.5, metformin ve/veya SU alan

GLP-1 RA'lar Hba1c'yi düşürür:

Karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen sonuçlar

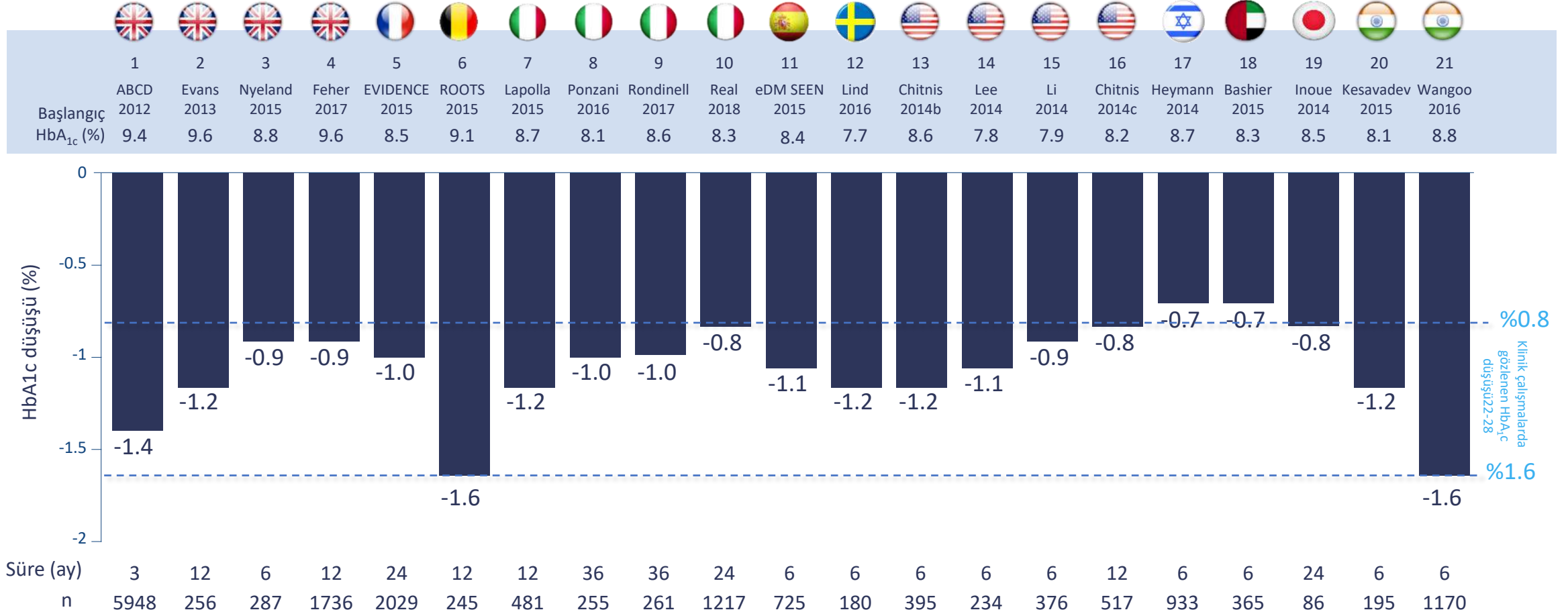


*Tedavi farkı (nominal %95 CI) = -0.06 (-0.19;0.07), liraglutide kıyasla eşdeğerlilik için p<0.0001. Çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırmalar yapılmamıştır.

BID, günde iki kez; CI, güven aralığı; GLP-1RA, glukagon benzeri peptid-1 reseptörü agonisti.

1. Buse JB et al. Lancet 2009;374:39-47; 2. Buse JB et al. Lancet 2013;381:117-24; 3. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:289-97; 4. Dungan KM et al. Lancet 2014;384:1349-57; 5. Nauck M et al. Diabetes Care 2016;39:1501-9. 6. Capehorn MS et al. Diabetes Metab 2020;46:100-9

Liraglutidin HbA_{1c} düşürücü etkisini gösteren gerçek yaşam çalışmaları

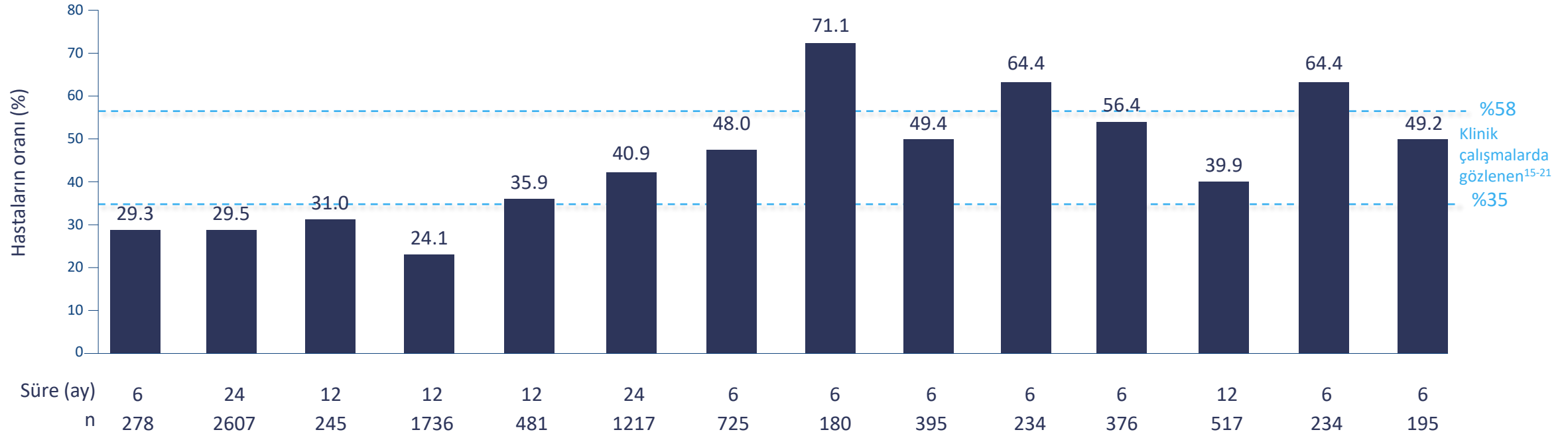


* Eğilim skoru eşleşmesinden sonra ve tedavi süresi boyunca insülin dozunda değişiklikler olan hastaların dışlanmasından sonra gruba özgü veriler. HbA_{1c}, glikolize hemoglobin

1. Ryder REJ et al. Diabetologia 2012;55:S330. Abstract 801; 2. Evans M et al. Diabetes Ther 2013;4:27-40; 3. Nyeland ME et al. Int J Clin Pract 2015;69:281-291; 4. Feher M et al. Diabetes Ther 2017;8:417-431; 5. Gautier J-F et al. Adv Ther 2015;32:838-853; 6. Buysschaert M et al. Diabetes Metab Syndr 2015;9:139-142; 7. Lapolla A et al. Clin Ther 2015;37:574-584; 8. Ponzani P et al. Minerva Endocrinol 2016;41:35-42; 9. Rondinelli M. Clin Ther 2017;39:159-169; 10. Lapolla A et al. Adv Ther 2018;35:243-253; 11. Mezquita-Raya P et al. Diabetes Ther 2015;6:173-185; 12. Lind M et al. Diabetes Ther 2016;7:321-333; 13. Chitnis A et al. Intern Med 2014;56:007; 14. Lee WC et al. Diabetes Obes Metab 2014;16:819-826; 15. Li Q et al. Diabetes Ther 2014;5:579-590; 16. Chitnis A et al. J Diabetes Metab 2014;5:7; 17. Heymann A et al. Diabetes Ther 2014;5:193-206; 18. Bashier AMK et al. J Diabetes Metab Disord 2015;14:48; 19. Inoue K et al. Diabetol Metab Syndr 2014;6:95; 20. Kesavadev J et al. Diabetes Metab Syndr 2015;9:30-33; 21. Wangnoo SK et al. Indian J Endocrinol Metab 2016;20:838-845; 22. Marre M et al. Diabet Med 2009;26:268-278 (LEAD-1); 23. Nauck M et al. Diabetes Care 2009;32:84-90 (LEAD-2); 24. Garber A et al. Lancet 2009;373:473-481 (LEAD-3); 25. Zinman B et al. Diabetes Care 2009;32:1224-1230 (LEAD-4); 26. Russell-Jones D et al. Diabetologia 2009;52:2046-2055 (LEAD-5); 27. Buse JB et al. Lancet 2009;374:39-47 (LEAD-6); 28. Pratley R et al. Int J Clin Pract 2011;65:397-407 (LIRA-DPP-4)

Glisemik hedeflere ulaşma oranlarını gösteren gerçek yaşam çalışmaları

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Başlangıç HbA _{1c} (%)	8.8	8.5	9.1	9.5	8.7	8.3	8.4	7.7	8.6	7.8	7.9	8.2	7.8	8.1
Yazarlar	Nyeland 2015	EVIDENCE 2015	ROOTS 2015	Feher 2017	Lapolla 2015	Real 2018	eDM SEEN 2015	Lind 2016	Chitnis 2014	Lee 2014	Li 2014	Chitnis 2014c	DeKoven 2014	Kesavadev 2015



* Eğilim skoru eşleşmesinden sonra ve tedavi süresi boyunca insülin dozunda değişiklikler olan hastaların dışlanmasından sonra gruba özgü veriler. HbA_{1c}, glikolize hemoglobin

1. Nyeland ME et al. Int J Clin Pract 2015;69:281-291; 2. Gautier J-F et al. Adv Ther 2015;32:838-853; 3. Buysschaert M et al. Diabetes Metab Syndr 2015;9:139-142; 4. Feher M et al. Diabetes Ther 2017;8:417-431;

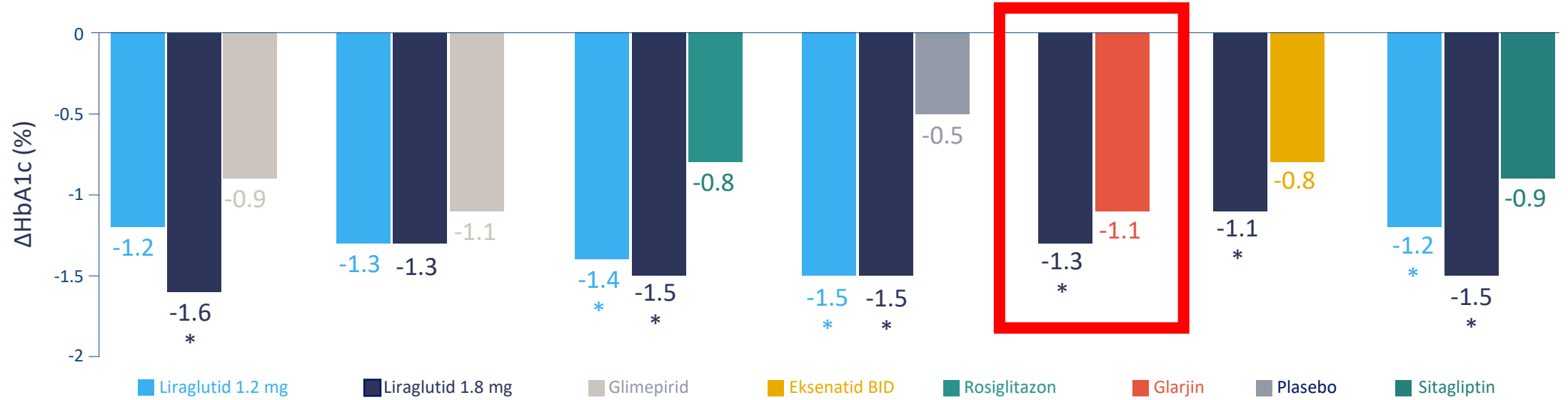
5. Lapolla A et al. Clin Ther 2015;37:574-584; 6. Lapolla A et al. Adv Ther 2018;35:243-253; 7. Mezquita-Raya P et al. Diabetes Ther 2015;6:173-185; 8. Lind M et al. Diabetes Ther 2016;7:321-333; 9. Chitnis A et al. Intern Med 2014;56:007; 10. Lee WC et al. Diabetes Obes Metab 2014;16:819-826; 11. Li Q et al.

Diabetes Ther 2014;5:579-590; 12. Chitnis A et al. J Diabetes Metab 2014;5:7; 13. DeKoven M et al. Adv Ther 2014;31:202-216; 14. Kesavadev J et al. Diabetes Metab Syndr 2015;9:30-33; 15. Marre M et al. Diabet Med 2009;26:268-278 (LEAD-1); 16. Nauck M et al. Diabetes Care 2009;32:84-90 (LEAD-2); 17.

Garber A et al. Lancet 2009;373:473-481 (LEAD-3); 18. Zinman B et al. Diabetes Care 2009;32:1224-1230 (LEAD-4); 19. Russell-Jones D et al. Diabetologia 2009;52:2046-2055 (LEAD-5); 20. Buse JB et al. Lancet 2009;374:39-47 (LEAD-6); 21. Pratley R et al. Int J Clin Pract 2011;65:397-407 (LIRA-DPP-4)

LEAD: HbA1c düşüşü

	Monoterapi LEAD-3			MET'e ek LEAD-2			SU'ya ek LEAD-1			MET + TZD'e ek LEAD-4			MET + SU'ya ek LEAD-5		MET ± SU'ya ek LEAD-6		MET'e ek LIRA-DPP-4		
Başlangıç HbA _{1c} (%)	8.3	8.3	8.4	8.3	8.4	8.4	8.5	8.5	8.4	8.5	8.6	8.4	8.3	8.2	8.2	8.1	8.4	8.4	8.5



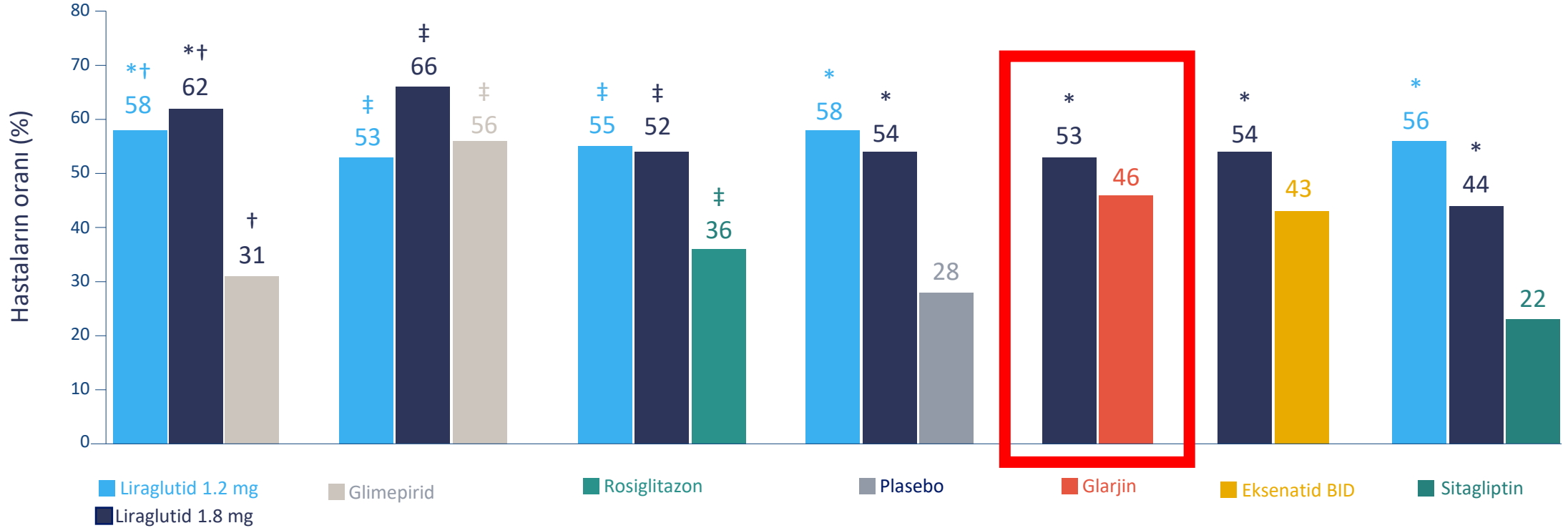
* Karşılaştırmaya karşı anlamlı; genel popülasyon için başlangıca göre HbA_{1c}'deki değişim (LEAD-4, -5, -6); diyet ve egzersiz başarısızlığına ek (LEAD-3); önceki OAD monoterapisine ek (LEAD-2, -1; LIRA-DPP-4).

BID, günde iki kez; HbA_{1c}, glikolize hemoglobin; MET, metformin; Sita, sitagliptin; OAD, oral anti-diyabetik ilaç; SU, sülfonilüre; TZD, tiazolidindion

1. Marre M et al. Diabet Med 2009;26:268-278 (LEAD-1); 2. Nauck M et al. Diabetes Care 2009;32:84-90 (LEAD-2); 3. Garber A et al. Lancet 2009;373:473-481 (LEAD-3); 4. Zinman B et al. Diabetes Care 2009;32:1224-1230 (LEAD-4); 5. Russell-Jones D et al. Diabetologia 2009;52:2046-2055 (LEAD-5); 6. Buse JB et al. Lancet 2009;374:39-47 (LEAD-6); 7. Pratley RE et al. Lancet 2010;375:1447-1456 (LIRA-DPP-4)

LEAD: Hedef HbA1c <%7'ye ulaşan hastalar

Başlangıç HbA _{1c} (%)	Monoterapi LEAD-3			MET'e ek LEAD-2			SU'ya ek LEAD-1			MET + TZD'e ek LEAD-4			MET + SU'ya ek LEAD-5		MET ± SU'ya ek LEAD-6		MET'e ek LIRA-DPP-4		
	8.3	8.3	8.4	8.3	8.4	8.4	8.5	8.5	8.4	8.5	8.6	8.4	8.3	8.2	8.2	8.1	8.4	8.4	8.5



* Karşılaştırmaya karşı anlamlı; † Daha önce diyet ve egzersiz ile tedavi edilmemiş ilaç kullanmamış hastalara özgü ((p değeri bildirilmemiştir); ‡ Daha önce monoterapi alan hastalara özgü (p değeri bildirilmemiştir)

BID, günde iki kez; Met, metformin; SU, sülfonilüre; TZD, tiazolidindion

1. Marre M et al. Diabet Med 2009;26:268-278 (LEAD-1); 2. Nauck M et al. Diabetes Care 2009;32:84-90 (LEAD-2); 3. Garber A et al. Lancet 2009;373:473-481 (LEAD-3); 4. Zinman B et al. Diabetes Care 2009;32:1224-1230 (LEAD-4); 5. Russell-Jones D et al. Diabetologia 2009;52:2046-2055 (LEAD-5); 6. Buse JB et al. Lancet 2009;374:39-47 (LEAD-6); 7. Pratley RE et al. Lancet 2010;375:1447-1456 (LIRA-DPP-4)

Tip 2 DM Tedavisinde Eksik Kalan ve Karşılanamayan İhtiyaçlar

Düşük Hipoglisemi Riski

Hipoglisemi hem hastaları hem de hasta yakınlarını endişelendiren en önemli sebeplerden biridir

Attitudes, wishes, and needs of diabetes patients and their relatives: Turkish data from the DAWN2 study

İlhan TARKUN^{1*}, Suzan DUMANLI ÖZGÖKSU²

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey

²Near East Clinical Medical Regulatory Quality Department, Novo Nordisk, İstanbul, Turkey

Received: 17.09.2015 • Accepted/Published Online: 07.07.2016 • Final Version: 18.04.2017

- Tip 1 ve tip 2 hastaları ve onların akrabalarını endişelendiren temel sağlık sorunları:
 1. genel hipoglisemik atak
 2. gece hipoglisemisi
 3. kilo alma korkusu

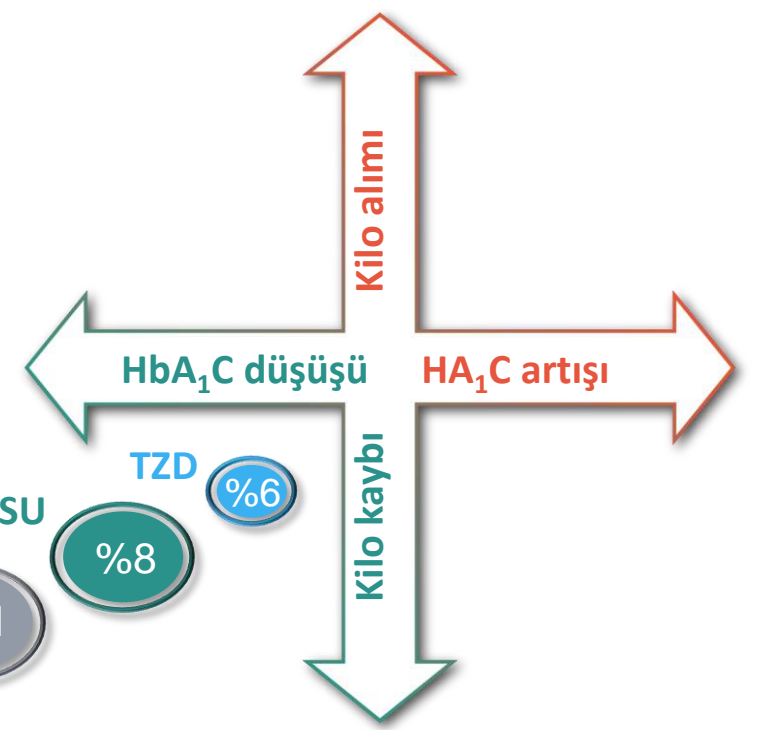
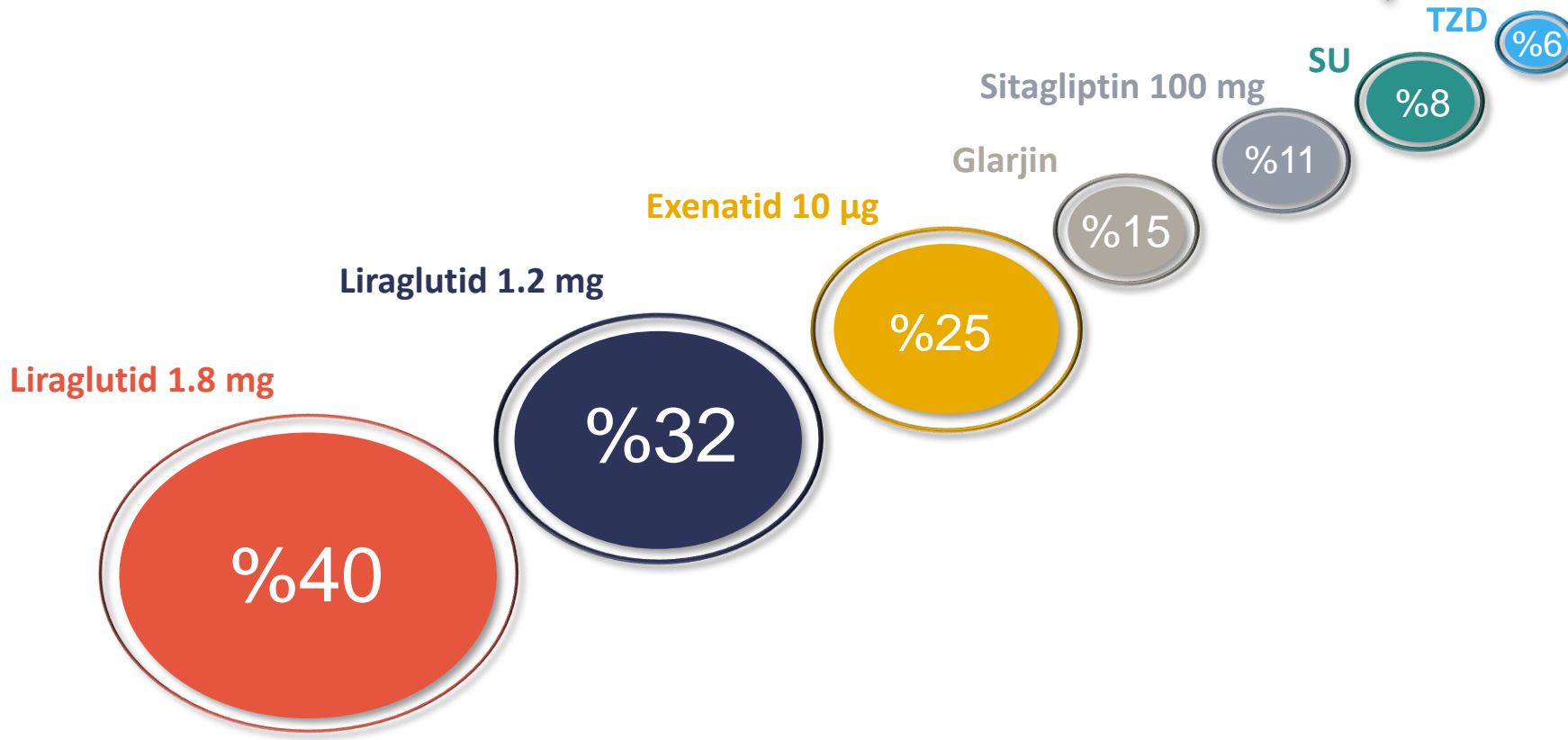
Karşılaştırmalı liraglutid çalışmaları: Hipoglisemi

	LEAD-6		DURATION-6		HARMONY-7		AWARD-6		LIRA-LIXI	
	Lira 1.8 mg OD	Eksen 10 µg BID	Lira 1.8 mg OD	Eksen 2 mg OW	Lira 1.8 mg OD	Albi 50 mg OW	Lira 1.8 mg OD	Dula 1.6 mg OW	Lira 1.8 mg OD	Liksi 20 µg OD
N	233	231	450	461	408	404	300	299	202	202
Hipoglisemi yaşayan hastaların oranı* (%)	-	-	4.0	3.0	13.0	10.4	5.7	8.7	1.5	2.5
Hipoglisemi* oran/hasta/yıl	1.9	2.6	-	-	-	-	-	-	-	-
Major hipoglisemi† (%)	0	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0

* Hipoglisemi şu şekilde tanımlandı: LEAD-6: katılımcı kendi kendine tedavi edebilir ve plazma glukozu <3.1 mmol / L; DURATION-6: hipoglisemi ve parmak ucu kan şekeri <3 mmol / L (54 mg / dL) ile ilişkili belirti veya semptomlar; HARMONY-7: hipoglisemi semptomları ve plazma glukozu <3.9 mmol / L; AWARD-6: semptomlu veya semptomsuz plazma glukozu <3.9 mmol / L; LIRA-LIXI: ya şiddetli (başka bir kişinin aktif olarak karbonhidrat, glukagon veya diğer resüsitasyon eylemlerini uygulamak için yardımını gerektiren bir olay) veya <3.1 mmol / L (56 mg / dL) plazma glikoz değeri ile biyokimyasal olarak doğrulanan bir olay † Majör hipoglisemi şu şekilde tanımlandı: LEAD-6: üçüncü şahısların yalnızca gıda, glukagon veya intravenöz glukoz yardımı gerektirmesi; DURATION-6: glukagon veya glukoz yanıt olarak anında iyileşme ile birlikte bilinç kaybı veya nöbetle sonuçlanan hipoglisemi ile tutarlı herhangi bir episod veya üçüncü taraf yardımı gerektiren belgelenmiş hipoglisemi (glukoz <3 mmol / L); HARMONY-7: karbonhidratları, glukagonları aktif olarak uygulamak veya diğer resüsitasyon eylemlerini gerçekleştirmek için başka bir kişinin yardımına ihtiyaç duymak; AWARD-6: araştırmacının belirlediği şekilde aktif olarak tedavi vermek için başka bir kişinin yardımına ihtiyaç duyulması; LIRA-LIXI: karbonhidrat, glukagon veya diğer resüsitasyon eylemlerini aktif olarak uygulamak için başka bir kişinin yardımını gerektiren olay Albi, albiglutid; BID, günde iki kez; Dula, dulaglutide; Eksen, eksenatid; GLP-1RA, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti; Lira, liraglutide; Liksi, liksisenatid; NR, rapor edilmedi; OD, günde bir kez; OW, haftada bir Buse JB et al. Lancet 2009;374:39–47 (LEAD-6); Buse JB et al. Lancet 2013;381:117–124 (DURATION-6); Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:289–297 (Harmony-7); Dungan KM et al. Lancet 2014; 384(9951):1349–1357 (AWARD-6); Nauck M et al. Diabetes Care 2016;39:1–9 (LIRA-LIXI)

Hipoglisemi riski ve kilo artışı olmaksızın

HbA_{1c} hedefine ulaşan hasta oranı



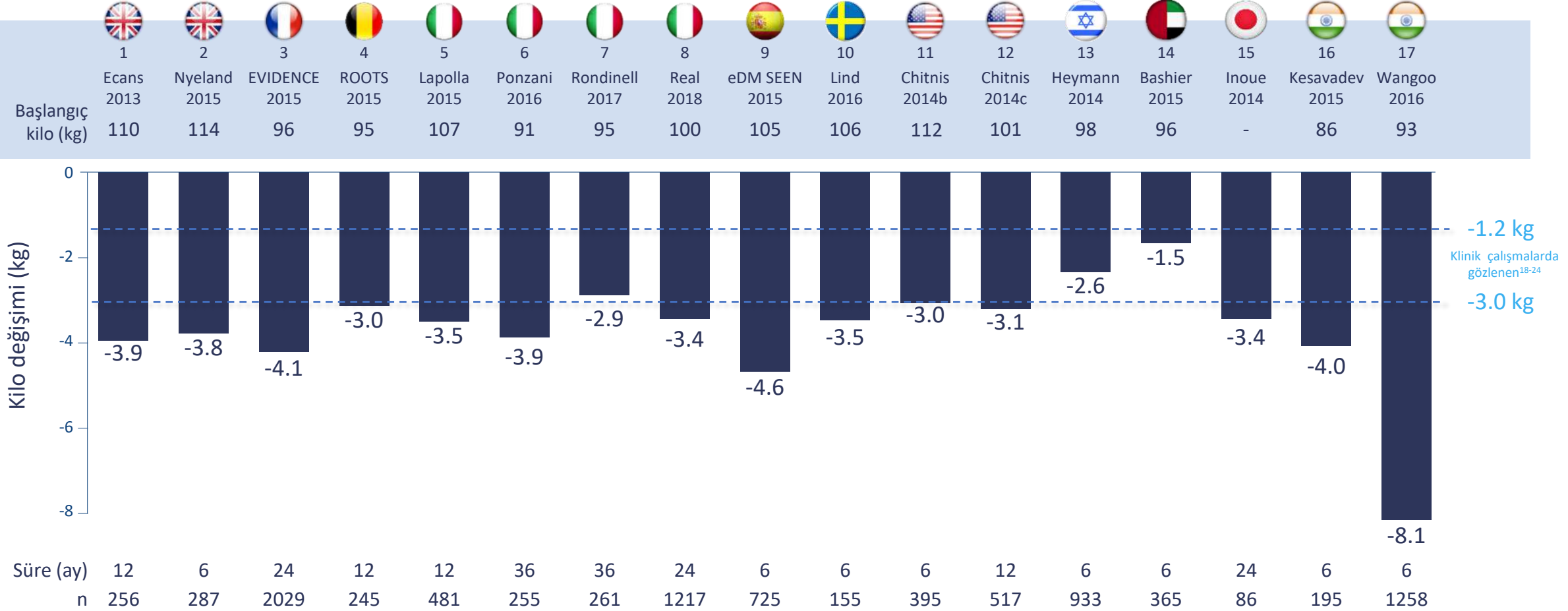
Tip 2 DM Tedavisinde Eksik Kalan ve Karşılanamayan İhtiyaçlar

Kilo kaybı

Kilo Kaybı

- Meta-analizlerde 1.5-6 kg kaybı (20-52 h)
 - Plasebo ve diğer ajanlar
 - Sekonder sonlanım kilo
 - Karşılaştırılan ajana göre sonuçlar değişken

Liraglutidin kilo düşürücü etkisini gösteren gerçek yaşam çalışmaları



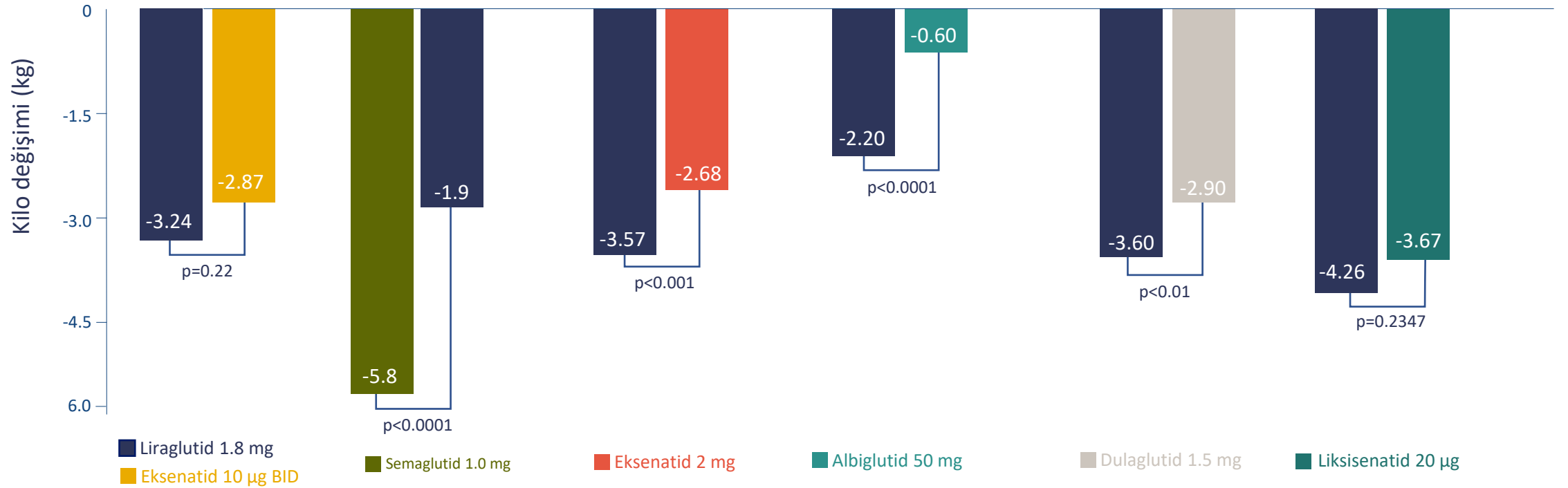
* Eğilim skoru eşleşmesinden sonra ve tedavi süresi boyunca insülin dozunda değişiklikler olan hastaların dışlanmasından sonra gruba özgü veriler. HbA1c, glikolize hemoglobin

1. Ryder REJ et al. Diabetologia 2012;55:S330. Abstract 801; 2. Evans M et al. Diabetes Ther 2013;4:27-40; 3. Nyeland ME et al. Int J Clin Pract 2015;69:281-291; 4. Feher M et al. Diabetes Ther 2017;8:417-431; 5. Gautier J-F et al. Adv Ther 2015;32:838-853; 6. Buysschaert M et al. Diabetes Metab Syndr 2015;9:139-142; 7. Lapolla A et al. Clin Ther 2015;37:574-584; 8. Ponzani P et al. Minerva Endocrinol 2016;41:35-42; 9. Rondinelli M. Clin Ther 2017;39:159-169; 10. Lapolla A et al. Adv Ther 2018;35:243-253; 11. Mezquita-Raya P et al. Diabetes Ther 2015;6:173-185; 12. Lind M et al. Diabetes Ther 2016;7:321-333; 13. Chitnis A et al. Intern Med 2014;56:007; 14. Lee WC et al. Diabetes Obes Metab 2014;16:819-826; 15. Li Q et al. Diabetes Ther 2014;5:579-590; 16. Chitnis A et al. J Diabetes Metab 2014;5:7; 17. Heymann A et al. Diabetes Ther 2014;5:193-206; 18. Bashier AMK et al. J Diabetes Metab Disord 2015;14:48; 19. Inoue K et al. Diabetol Metab Syndr 2014;6:95; 20. Kesavadev J et al. Diabetes Metab Syndr 2015;9:30-33; 21. Wangnoo SK et al. Indian J Endocrinol Metab 2016;20:838-845; 22. Marre M et al. Diabet Med 2009;26:268-278 (LEAD-1); 23. Nauck M et al. Diabetes Care 2009;32:84-90 (LEAD-2); 24. Garber A et al. Lancet 2009;373:473-481 (LEAD-3); 25. Zinman B et al. Diabetes Care 2009;32:1224-1230 (LEAD-4); 26. Russell-Jones D et al. Diabetologia 2009;52:2046-2055 (LEAD-5); 27. Buse JB et al. Lancet 2009;374:39-47 (LEAD-6); 28. Pratley R et al. Int J Clin Pract 2011;65:397-407 (LIRA-DPP-4)

GLP-1 RA'lar vücut ağırlığını azaltır:

Karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen sonuçlar

	LEAD-6 ¹		SUSTAIN-10 ⁶		DURATION-6 ²		HARMONY-7 ³		AWARD-6 ⁴		LIRA-LIXI ⁵	
Başlangıç kilo (kg)	93.1	93.0	95.2	95.2	91.1	90.9	92.8	91.7	93.8	94.4	101.9	100.6



BID, günde iki kez; BW, vücut ağırlığı; GLP-1RA, glukagon benzeri peptid-1 reseptörü agonisti. Çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırmalar yapılmamıştır.

1. Buse JB et al. Lancet 2009;374:39-47; 2. Buse JB et al. Lancet 2013;381:117-24; 3. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:289-97; 4. Dungan KM et al. Lancet 2014;384:1349-57;

5. Nauck M et al. Diabetes Care 2016;39:1501-9.

Tip 2 DM Tedavisinde Eksik Kalan ve Karşılanamayan İhtiyaçlar

Kardiyovasküler Faydalar

Kardiyovasküler Sonlanım Çalışmaları

Çalışma, İlaç	3'lü MACE	Nonfatal MI	İnme	KV Ölüm	KKY hastane yatış	Tüm nd. ile ölüm
LEADER liraglutid	0.87 (0.78-0.97)	0.88 (0.75-1.03)	0.89 (0.72-1.11)	0.78 (0.66-0.93)	0.87 (0.73-1.05)	0.85 (0.74-0.97)
SUSTAIN-6 semaglutid	0.74 (0.58-0.95)	0.74 (0.51-1.08)	0.61 (0.38-0.99)	0.98 (0.65-1.48)	1.11 (0.77-1.61)	1.05 (0.74-1.50)
REWIND dulaglutid	0.88 (0.79-0.99)	0.96 (0.79-1.16)	0.76 (0.61-0.95)	0.91 (0.78-1.06)	0.93 (0.77-1.12)	0.90 (0.80-1.01)
ELIXA liksisenatid	1.00 (0.90-1.11)	1.03 (0.87-1.22)	1.12 (0.79-1.58)	0.98 (0.78-1.22)	0.96 (0.75-1.23)	0.94 (0.78-1.13)
EXSCEL Eksenatid/hf	0.91 (0.83-1.00)	0.97 (0.85-1.10)	0.85 (0.70-1.03)	0.88 (0.76-1.02)	0.94 (0.78-1.13)	0.86 (0.77-0.97)
HARMONY albiglutid	0.78 (0.68-0.90)	0.75* (0.61-0.90) *fatal ve nonfatal	0.86 (0.66-1.14)	0.93 (0.73-1.19)	-	0.95 (0.79-1.16)

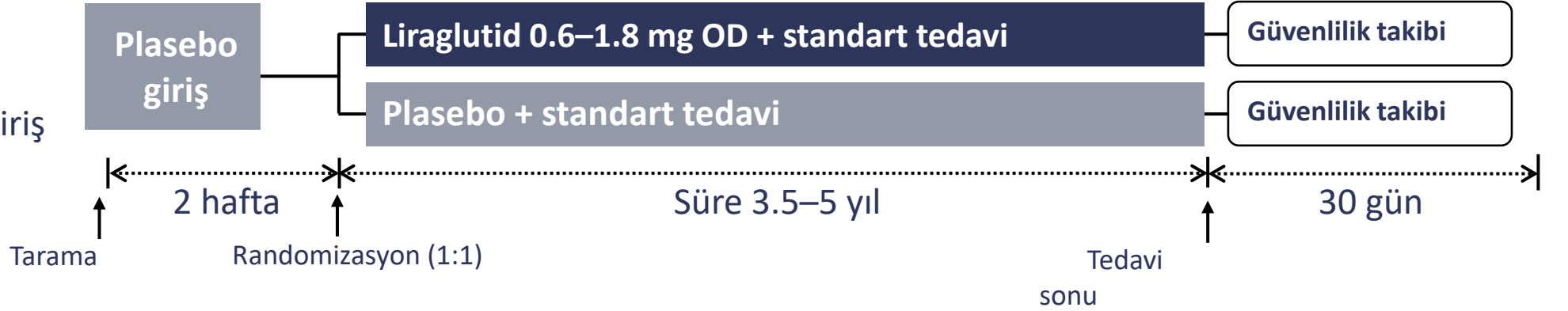
KV Sonlanım Çalışmaları – Çıkarımlar

- Çoğunlukla yüksek risk hastalar, bazalde metformin alan hastalar
- Düşük risk hastalarda veya A1c <7 olanlarda çok az data var
- Liraglutid, semaglutid, dulaglutid ve albiglutidle KV olaylarda anlamlı azalma var
- Lixisenatid ve eksenatid KV açısından güvenli
- KY açısından nötr/güvenli

LEADER: Çalışma tasarımı

9340 hasta

- Çift kör
- 2 haftalık plasebo giriş dönemi



Temel alım kriterleri

- T2DM, HbA1c \geq 7.0
- Antidiyabetik ilaç almamış; OAD'ler ve/veya bazal/premix insulin
- Yaş \geq 50 yıl ve bilinen KV hastalık veya kronik renal yetmezlik veya
- Yaş \geq 60 yıl ve KV hastalık için risk faktörleri

Birincil sonlanım noktası

Aşağıdakileri kapsayan ilk MACE olayına kadar geçen süre

- KV ölüm
- Non-fatal MI
- Non-fatal inme

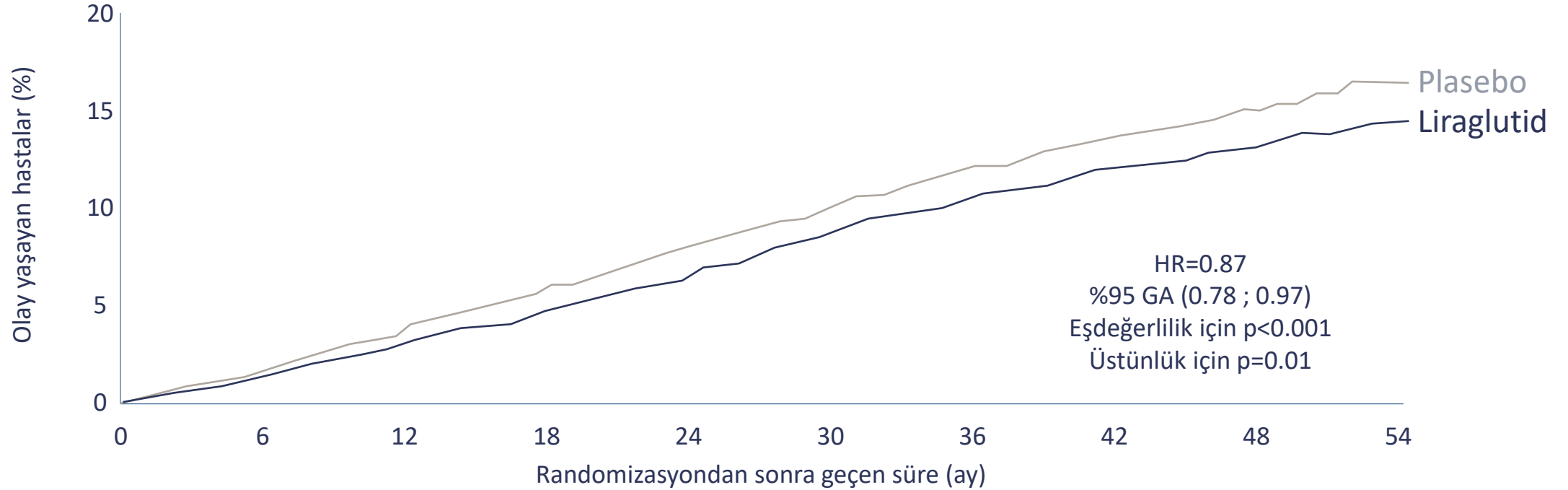
Önemli ikincil sonlanım noktaları

Aşağıdakilerden birinin ilk kez görülmesine kadar geçen süre:

- Genişletilmiş kompozit KV sonuç (KV ölüm, non-fatal MI, non-fatal inme, koroner revaskülarizasyon, hospitalizasyon gerektiren instabil anjina veya kalp yetersizliği için hospitalizasyon)
- Tüm sebeplerden ölüm
- Genişletilmiş kompozit KV sonucun her bir bileşeni

Birincil sonlanım noktası

KV ölüm, non-fatal miyokard infarktüsü veya non-fatal inme



Risk altındaki sayı

Liraglutid	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Plasebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

Zaman-olay analizinde birincil birleşik sonuç, kardiyovasküler ölüm, non-fatal miyokard infarktüsü veya inmeydi. Kümülatif insidanslar Kaplan – Meier yöntemi kullanılarak ve hazard oranları Cox orantılı tehlike regresyon modeli kullanılarak hesaplandı. Veri analizleri 54. ayda kesildi, çünkü hastaların %10'undan azı 54 aydan daha uzun gözlem süresine sahipti.

GA: güven aralığı; KV: kardiyovasküler; HR: Hazard Oranı.

Marso SP et al. N Engl J Med 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Birincil sonlanım noktasının bileşenleri

	Hazard oranı (%95 GA)	Hazard oranı (%95 GA)	p-değeri	Liraglutid			Plasebo		
				N	%	R	N	%	R
Hasta sayısı				4668	100.0		4672	100.0	
KV ölüm		0.78 (0.66; 0.93)	0.007	219	4.7	1.2	278	6.0	1.6
Non-fatal MI		0.88 (0.75; 1.03)	0.11	281	6.0	1.6	317	6.8	1.8
Non-fatal inme		0.89 (0.72; 1.11)	0.30	159	3.4	0.9	177	3.8	1.0

0.5 ← 1 → 1.5
Liraglutid lehine Plasebo lehine

LEADER Sonuç

Liraglutid ile tedavi edilen, standart tedavi altındaki, kardiyovasküler olay açısından yüksek riskli tip 2 diyabet hastalarında, plaseboya kıyasla daha az KV olay ve tüm sebeplere bağlı ölüm

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis

Giuseppe Bellastella, Maria Ida Maiorino, Miriam Longo, Lorenzo Scappaticcio, Paolo Chiodini, Katherine Esposito, Dario Giugliano ✉

Originally published 9 Dec 2019 | <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027557> | Stroke. 2019;51:666–669

Abstract

Background and Purpose—

The purpose of this study was to conduct a meta-analysis of CVOTs (cardiovascular outcome trials) to evaluate the effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists therapy in reducing the risk of stroke in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods—

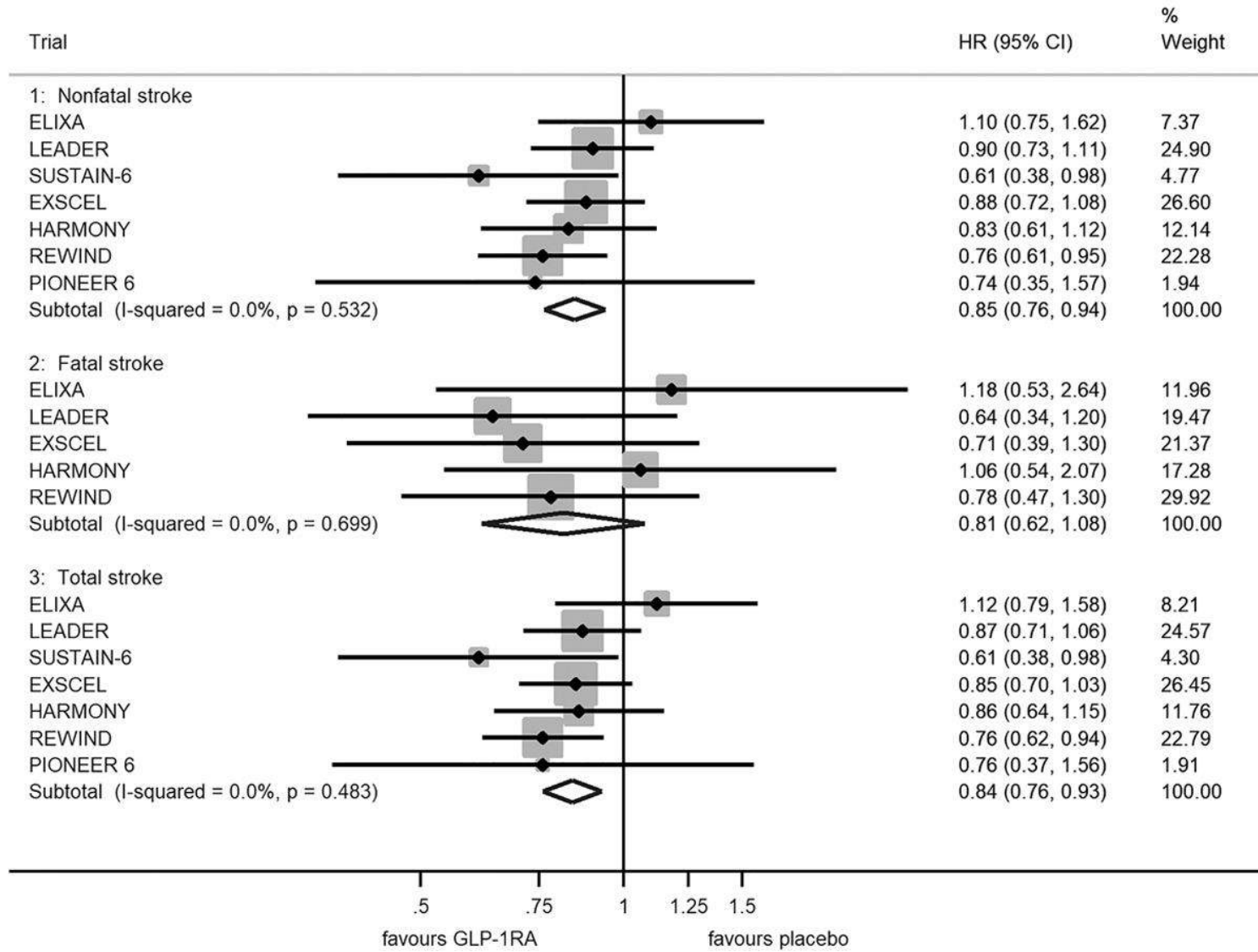
PubMed and other electronic sources were searched until June 20, 2019, to identify relevant studies. Hazard ratios with 95% CIs were used as a measure of the association between use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of stroke after pooling data across trials.

Results—

Seven CVOTs with 56 004 participants were identified. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus was associated with 15% lower risk of nonfatal stroke ($P=0.002$), 19% lower risk of fatal stroke ($P=0.150$), and 16% lower risk of total stroke ($P=0.001$). There was no association between reductions of hemoglobin A1c levels or body weight and risk of stroke.

Conclusions—

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists reduce the risk of nonfatal stroke in patients with T2D.



Mikrovasküler Sonlanımlar

Çalışma, İlaç	Birleşik	Nefropati	Retinopati	Açıklama
LEADER liraglutid	0.84 (0.73-0.97)	0.78* (0.67-0.92)	1.15 (0.87-1.52)	*Yeni makroalbüminüri Serum kreatinin 2X SDBY Renal ölüm
SUSTAIN-6 semaglutid	-	0.64* (0.46-0.88)	1.76** (1.11-2.78)	*Makroalbüminüri, serum kreatinin 2X, kreatinin klerens <45 ml/dk **Retinopatisi olanlarda
REWIND dulaglutid	0.87 (0.79-0.95)	0.85 (0.77-0.93)	1.24 (0.92-1.68)	Makroalbüminüri GFR >%30 düşme Kronik renal replasman tedavisi
ELIXA liksisenatid	-	NS	-	Albümin/kreatinin (yüzde değişim daha iyi, median değerler benzer)
EXSCEL Eksenatid/hf	-	-	-	-
HARMONY albiglutid	-	0.87* (0.75-1.02)	0.88 (0.65-1.18)	*eGFR değişimi

Mikrovasküler Sonlanım Çalışmaları – Çıkarımlar

- Nefropati açısından olumlu sonuçlar
- Retinopati --- semaglutidle dikkat!
- Mikrovasküler sonlanım için planlanan çalışmalar değil
- Mekanizma? --- Kısa süreli ve A1c farkı çok az
- Bazal retinopati/nöropati bilinmiyor
- KV riski yüksek hastalar

Tip 2 DM Tedavisinde Eksik Kalan ve Karşılanamayan İhtiyaçlar

Kullanım Kolaylığı

Kimlerde Kullanalım?

1. Klinik KVH var ve metforminle glisemik hedeflere ulaşmayan veya metformin kontrendike/tolere edilemiyor ise
2. KVH olsun veya olmasın, KBH var ve SGLT-2İ verilemiyorsa
3. Kilo kaybı isteniyorsa
4. Hipoglisemi riski yüksekse
5. Maliyet veya enjeksiyon sorun olmayacaksa

Metformin ve/veya diğer ajanlarla kombine et!

İnsülin, SU veya glinidlerde doz ayarla veya kes???

Kombinasyonlar

- DPP-4i ile kombine etme!
- Prandiyal insülinle kısıtlı veri var
- Bazal insülin: İnsülin dozu, kilo alımı ve hipoglisemi oranları az, GIS yan etkileri fazla

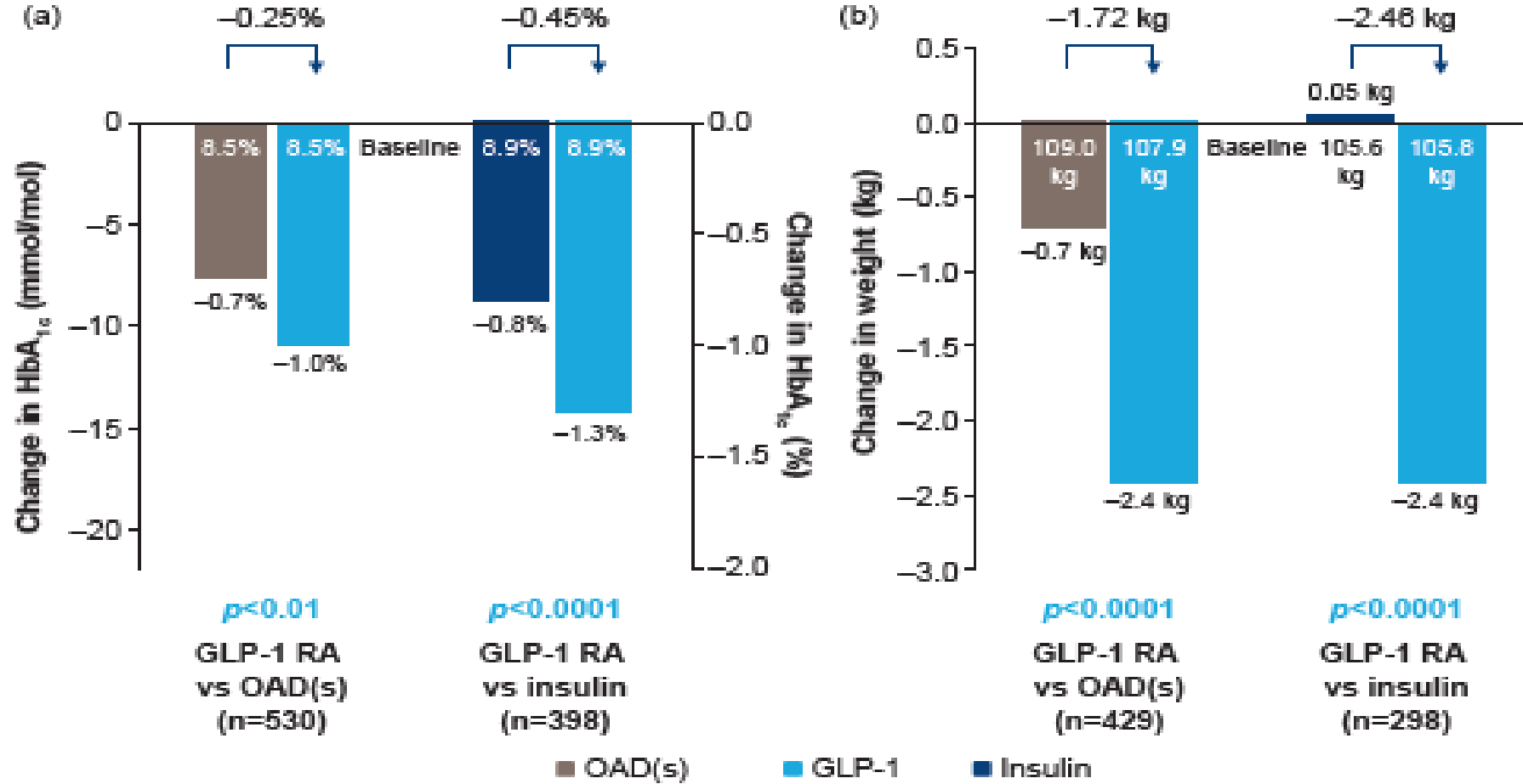
Optimal treatment intensification for glycaemic control in patients with T2D on two oral agents: real-world comparison of GLP-1 RA, OADs and insulin

Cyrus Desouza¹; Andreas Ross Kirk²; Kamal Kant Mangla³; Michael Lyng Wolden²; Ildiko Lingvay⁴

¹University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA; ²Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark; ³Novo Nordisk Service Centre India Pvt. Ltd, Bangalore, India; ⁴UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

- 2013-2018 arası kayıtlardan alınma retrospektif e-gözlem
- Primer sonlanım 6 ay sonra HbA1C hedefine ulaşan (<7%) hasta sayısı
- Sekonder sonlanım kiloda ve HbA1C de 6 ayın sonundaki mutlak değişim ve başlangıçtaki aldığı tedavinin devam edip etmemesi
- İkili OAD alımına rağmen HbA1C hedefte olmayan 23.467 hasta dahil edilmiş

(a) HbA_{1c} değerlerindeki ve (b) başlangıca kıyasla ağırlıktaki mutlak değer değişim



Eğilim skorları eşleştirilmiş popülasyonlarda, 2 OAD kullanan hastaların tedavileri GLP-1 RA'lar ile yoğunlaştırıldığında başka bir OAD ile yoğunlaştırmaya kıyasla HbA_{1c} ve ağırlık hedeflerine ulaşma olasılığı anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır.

OAD kullanan hastalarla karşılaştırıldığında, tedavisi GLP-1 RA ile yoğunlaştırılan hastalarda daha fazla ≥ 1 antidiyabetik ilacı bırakma saptanmıştır.

OAD İle Kombinasyon

Metformin

SU

Metformin + SU + GLP-1

Metformin + TZD

SGLT-2i

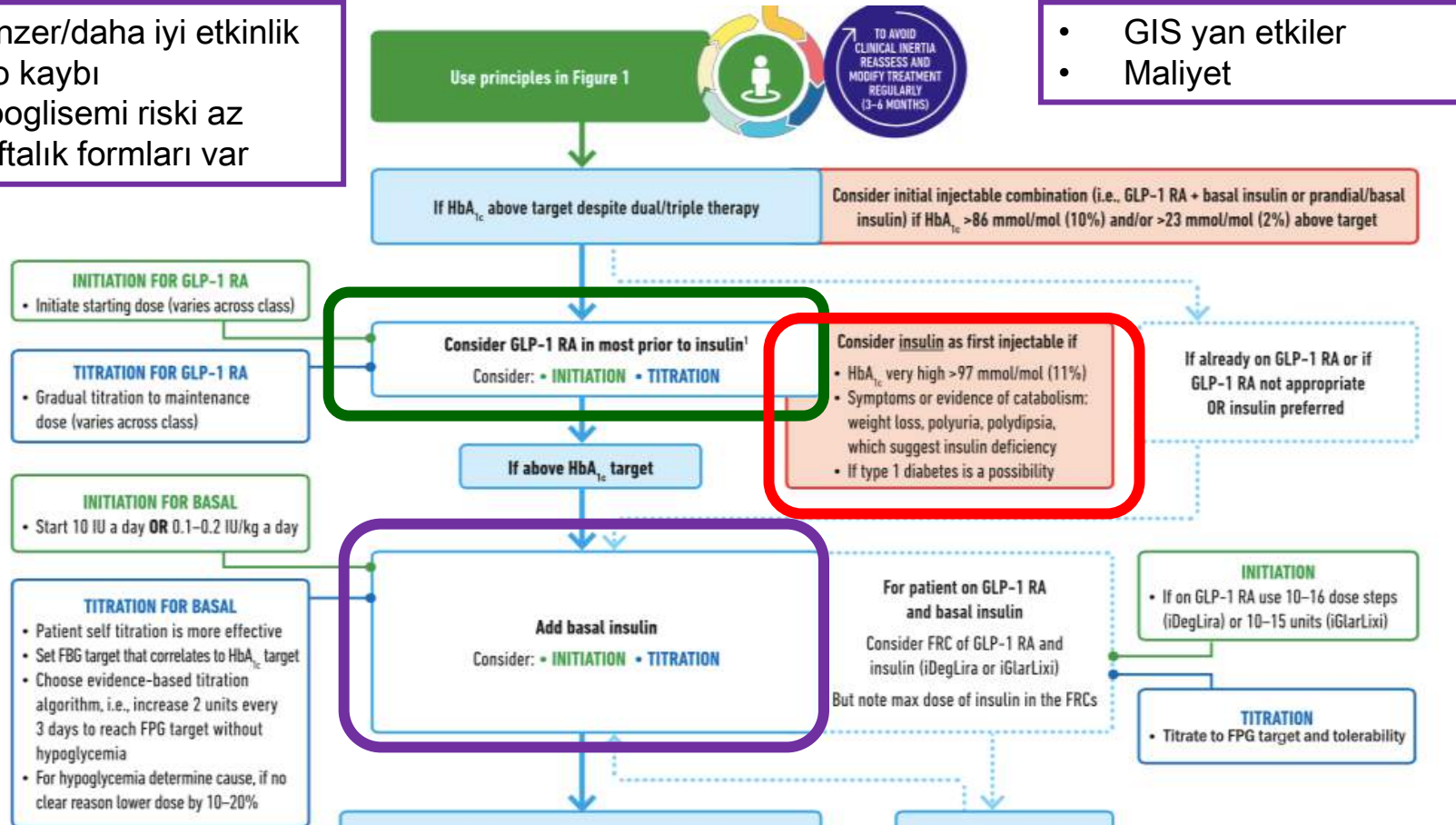
A1c değişimi

- Plaseboya göre ~%1-1.5 daha düşük
- SU ile benzer
- DPP-4İ'den daha iyi
- Glarjin'den daha iyi

Tedavi Yoğunlaştırma - GLP-1 analogu mu insülin mi?

- Benzer/daha iyi etkinlik
- Kilo kaybı
- Hipoglisemi riski az
- Haftalık formları var

- GIS yan etkiler
- Maliyet



Yan Etkiler

- GIS: Bulantı, kusma, diyare
- Pankreatit?
- Safra kesesi taşı
- Cilt reaksiyonları: Abse, selülit, nekroz
 - İnsülininden daha fazla (%10 vs %1-5)^{1,2}
 - En fazla haftalık eksenatid ve albiglutidle
- Antikor gelişimi: Klinik önemi?
- Akut böbrek yetmezliği --- eksenatidle 78 vaka³
- Retinopati ? -Semaglutid

¹Rosenstock ve ark, Diabetes Care, 2014

²Weissman ve ark, Diabetologia, 2014

³www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm (Accessed on December 02, 2009).

Kimlerde Kullanmayalım?

- Pankreatit öyküsü
- Ailede pankreas ca
- Ciddi gastroparezi, SK taşı
- Tip 1 DM
- Tiroid medüller ca veya MEN 2A/B öyküsü veya aile öyküsü
- <18 yaş, obez Tip 2 DM
- Gebelik ve laktasyon

Kimlerde Kullanmayalım/Dikkatli Kullanalım?

- **Eksenatid ve liksisenatid** --- eGFR<30 mL/dk/1.73 m² kullanma! (30-50 dikkatli kullan!)
- **Liraglutid ve dulaglutid** --- böbrek yetmezliğinde dikkatli kullan!
- **Eksenatid ve liksisenatid** --- ciddi GIS hastalıklarında, gastroparezide kullanma!
- **Semaglutid** --- diyabetik retinopatide yavaş titrasyon ve ilk 6 ay içinde retinal muayene

Basit doz başlangıcı ve titrasyon

Tolerabiliteyi arttırmak için başlangıç dozu 0.6 mg'dır
(≥1 hafta)



Doz 1.2 mg'a çıkarılır
(≥1 hafta)



Maksimum etkinliğe ulaşmak için doz 1.8 mg'a çıkarılabilir
(≥1 hafta)



Pozoloji ve uygulama

Gastrointestinal tolerabilitenin iyileştirilmesi için başlangıç pozolojisi günde 0.6 mg liraglutiddir

≥1 hafta sonra, doz 1.2 mg'a çıkarılmalıdır

Klinik yanıtı göre, ≥1 hafta sonra, glisemik kontrolün daha da iyileştirilmesi için doz 1.8 mg'a çıkarılabilir.

Victoza® :

- günde bir kez, subkutan
- öğünlerden bağımsız
- günün herhangi bir saatinde (tercihen her gün aynı saatte)
- karın, uyluk veya üst kola bölgesine uygulanır



Teşekkürler

