

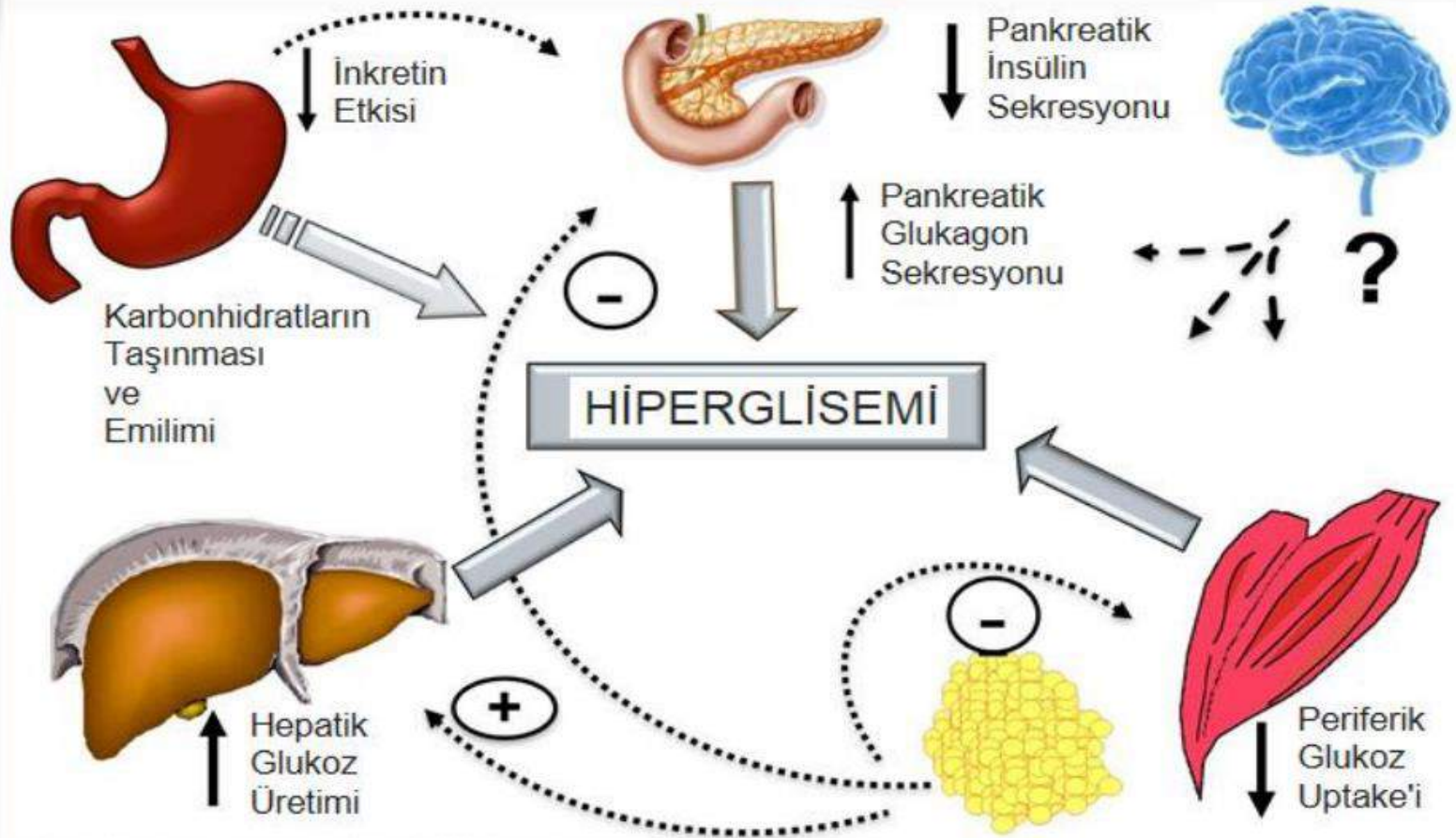
Oral Antidiyabetik (OAD) ve İnsulinomimetikler

Dr. Fatma Ela Keskin

Doç. Dr. F. Ela KESKİN

**Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma
Hastalıkları**

Tip 2 DM'de Ana Patofizyolojik Defektler



DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58:773-795.^[15]

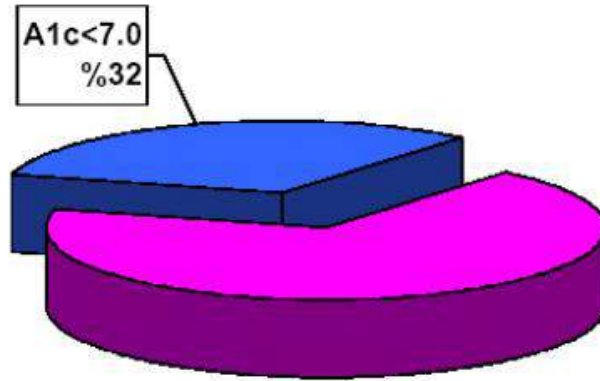
TEDAVİNİN AMACI

KAN GLUKOZ DÜZEYİNİ İDEAL DÜZEYE GETİRMEK

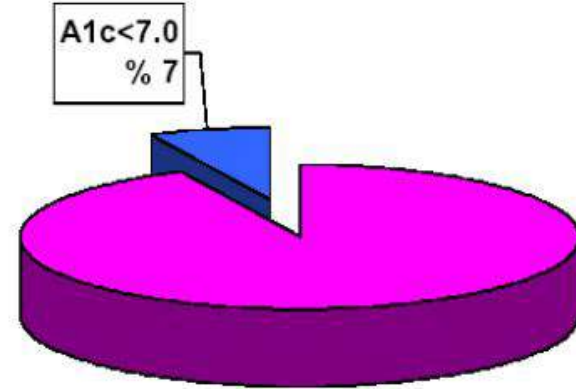
- ❖ Preprandial
- ❖ Postprandial

Glisemik kontrol hedefleri	Hedef
A1C	$\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl
Öğün sonrası 2.st PPG	<180 mg/dl

Diyabetli Hastaların Tedavisinde Ne Kadar Hedefteyiz?



**Tip 1 DM
Hastaları**



**Tip 2 DM
Hastaları**

Yeni tanı konmuş hastada hedefe ulaşmak için;

- Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) (3-6 ay içinde tamamlanan, her biri 45-90 dakika süren 3-4 viziti)
- Egzersiz (gün aşırı olmak üzere, en azından haftada 3 gün ve toplam 150 dakika olacak şekilde, orta yoğunlukta (maksimum kalp hızının %60-75'i, yaşlılarda %50-70'i kadar)

Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes

At diagnosis, initiate lifestyle management, set A1C target, and initiate pharmacologic therapy based on A1C:

A1C is less than 9%, **consider Monotherapy.**

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy

Lifestyle Management + Metformin

Initiate metformin therapy if no contraindications* (See Table 8.1)

A1C at target after 3 months of monotherapy?

Yes: - Monitor A1C every 3–6 months
No: - Assess medication-taking behavior
 - Consider Dual Therapy

Dual Therapy

Lifestyle Management + Metformin + Additional Agent

ASCVD? **Yes:** - Add agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and/or cardiovascular mortality (see recommendations with * on p. 575 and Table 8.1)
No: - Add second agent after consideration of drug-specific effects and patient factors (See Table 8.1)

A1C at target after 3 months of dual therapy?

Yes: - Monitor A1C every 3–6 months
No: - Assess medication-taking behavior
 - Consider Triple Therapy

Triple Therapy

Lifestyle Management + Metformin + Two Additional Agents

Add third agent based on drug-specific effects and patient factors[#] (See Table 8.1)

A1C at target after 3 months of triple therapy?

Yes: - Monitor A1C every 3–6 months
No: - Assess medication-taking behavior
 - Consider Combination Injectable Therapy (See Figure 8.2)

Combination Injectable Therapy

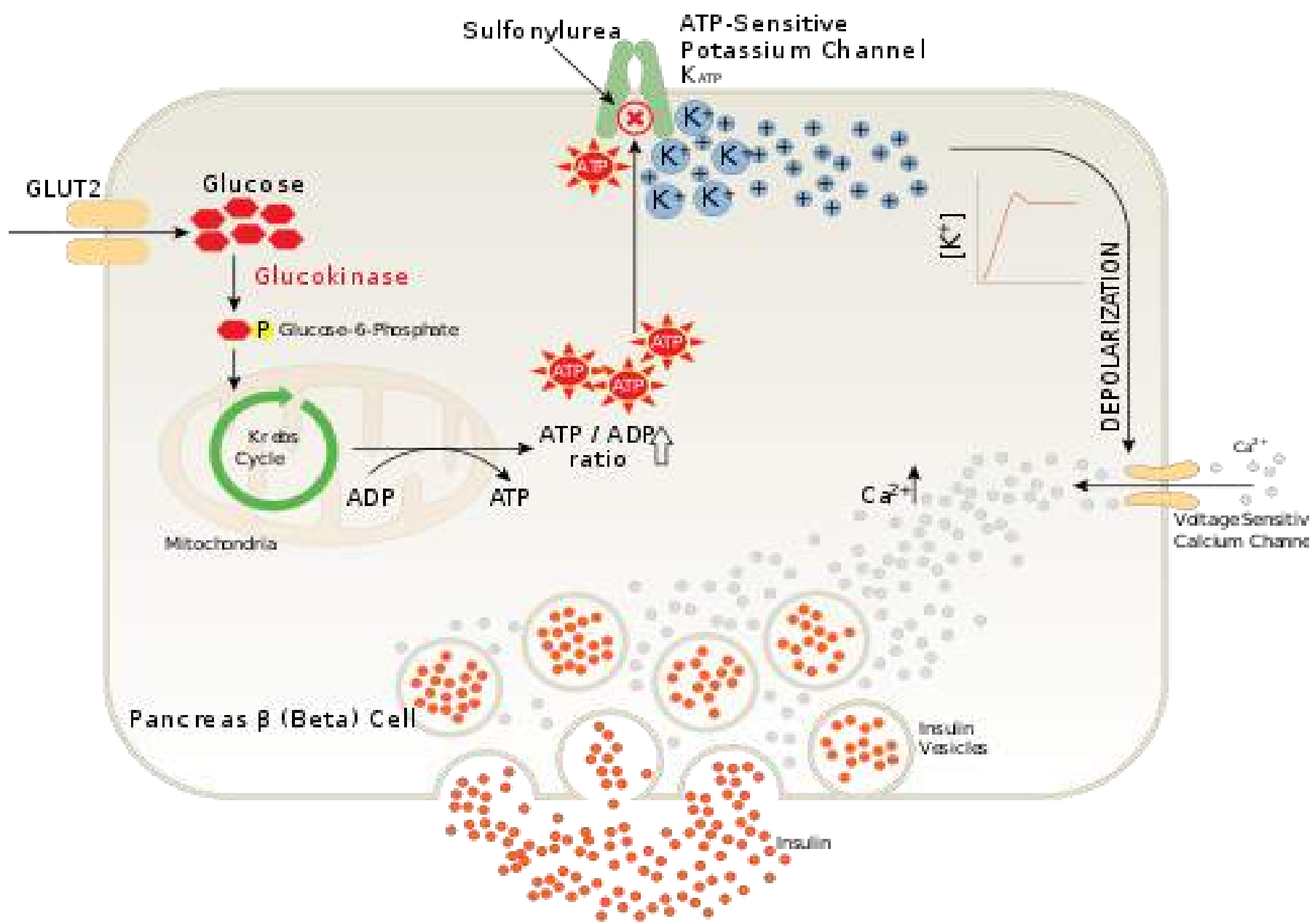
(See Figure 8.2)

OAD'ler

1. İnsülin salgılatıcı (sekretogog)
2. İnsülin duyarlılaştırıcı (sensitizer)
3. İnsülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar
4. Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGI)
5. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-Inh; glukoretikler; gliflozinler)

İnsülin salgılatıcı (sekretogog)

- Pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını artıran sulfonilüreler (SU)
- Etki süresi daha kısa olan glinidler (GLN ; meglitinidler)
- Açlık plazma glukozunda 40-60 mg/dl, A1c'de ise %1-2 düşme sağlarlar.
- Glinidler öğünlerden hemen önce günde 3 defa alınmalıdır.
Tokluk kan şekere etkili ajanlar



Sekretegogların yan etkileri

- Hipoglisemi
- Kilo artışı
- Cilt döküntüsü
- Lökopeni, trombositopeni
- Ağır KC ve böbrek yetmezliğinde KE

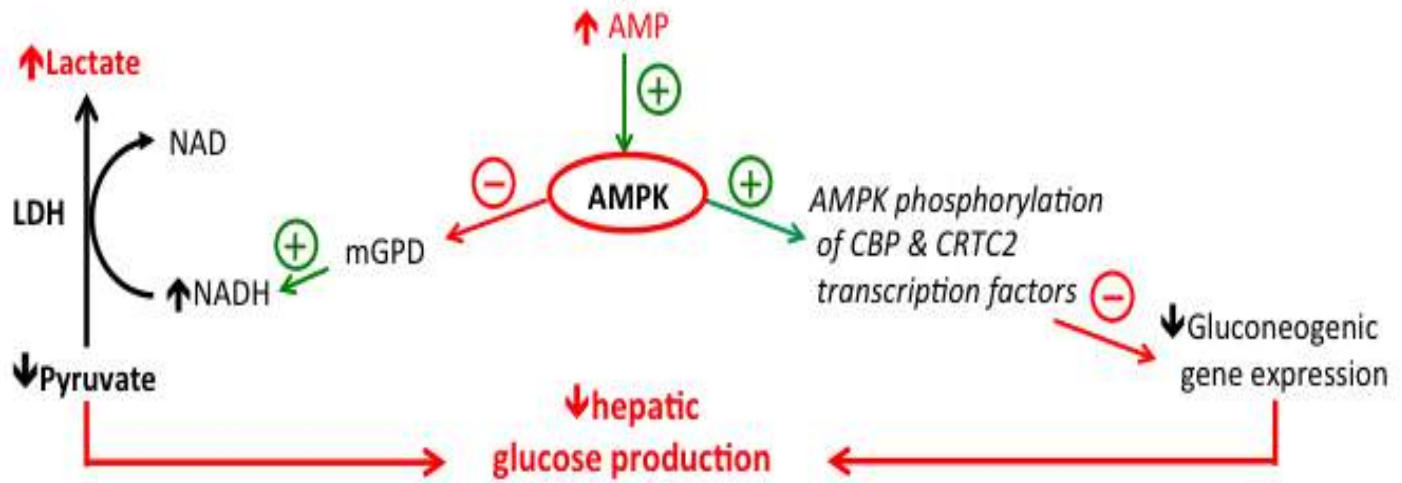
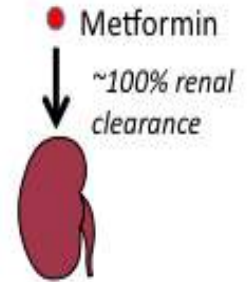
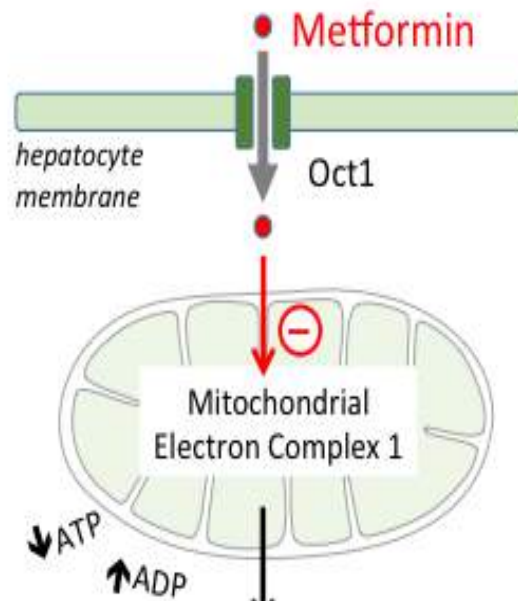
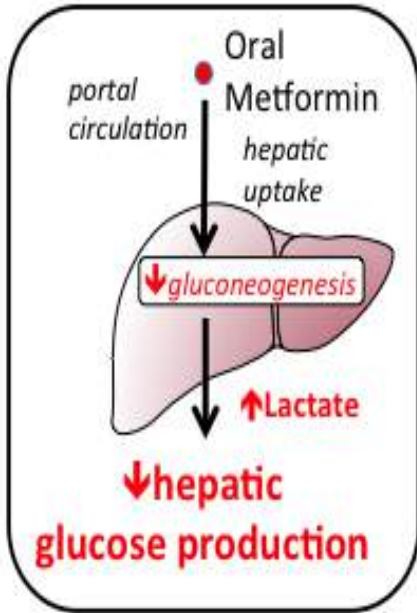
Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sulfonilüreler (II. Kuşak SU)			
Glipizid	5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı form	2.5, 5, 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı form	30, 60 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	3.5, 5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)			
Repaglinid	0.5, 1, 2 mg tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

İnsülin duyarlılaştırıcı (sensitizer)

- i) Biguanidler (Metformin)
- ii) Tiazolidindionlar (Glitazonlar)

Biguanidler

- KC ve periferik dokuda insulin duyarlılığını artırır
- KC de glukoneogenez ve glikojenoloji baskılar
- Belirgin olarak açlık kısmında tokluk kan şekerini düşürür
- Uygun doz günde 2 gr
- Açlık plazma glukozunda yaklaşık 50 mg/dl, A1c'de ise %1.5 azalma
- Hipoglisemi yapmaz



ABLU 7.3: İnsülin duyarılaştırıcı ve insülin direncini azaltmaya yönelik ilaçlar

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	500, 850, 1000 mg tb	500-3000 mg	Günde 1-3 kez, aç karnına, yemekte veya tok karnına (günde bir kez 500 mg 'dan başlanıp doz tedricen artırılır) ^(**)
Metformin uzun salınımlı	500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez, aç karnına, yemekte veya tok, tercihen akşam ^(**)
B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Rosiglitazon ^(*)	4-8 mg tb	2-8 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız

Biguanidlerin yan etkileri

- Bulantı, kusma, gaz, karın ağrısı, diyare
- Ağızda metalik tat hissine
- Vitamin B12 eksikliğine
- Laktik asidoza (100000 de birden az) dikkat!!!!

Tiazolidindionlar (Glitazonlar)

- PPAR- γ (Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- γ) agonistleridir.
- İskelet kasında olmak üzere periferik dokuların insülin duyarlılığını arttırarak etkili olurlar
- Açlık plazma glukozunu 25-55 mg/dl, A1c'yi %0.5-1.4 düzeyinde düşürürler .

Glitazonlar sıvı retansiyonuna ve ödeme neden olabilirler, bu nedenle kalp yetmezliği hastalarında kullanılmaları, özellikle de insülinle birlikte kullanılmaları önerilmemektedir.

Glitazonların yan etkileri

- Anemi,
- Kilo alımı,
- Hepatotoksisite
- LDL kolesterolde artışı (rozigitazon)
- Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaş erkeklerde özellikle el ve ayakta kırık riskini arttırdığı

CASE REPORT

Acute Pulmonary Edema Due to Rosiglitazone
Use in a Patient With Diabetes Mellitus

Nedim Çekmen, MD
Mustafa Cesur, MD
Rıza Çetinbaş, MD
Paşa Bedel, MD
Özcan Erdemli, MD

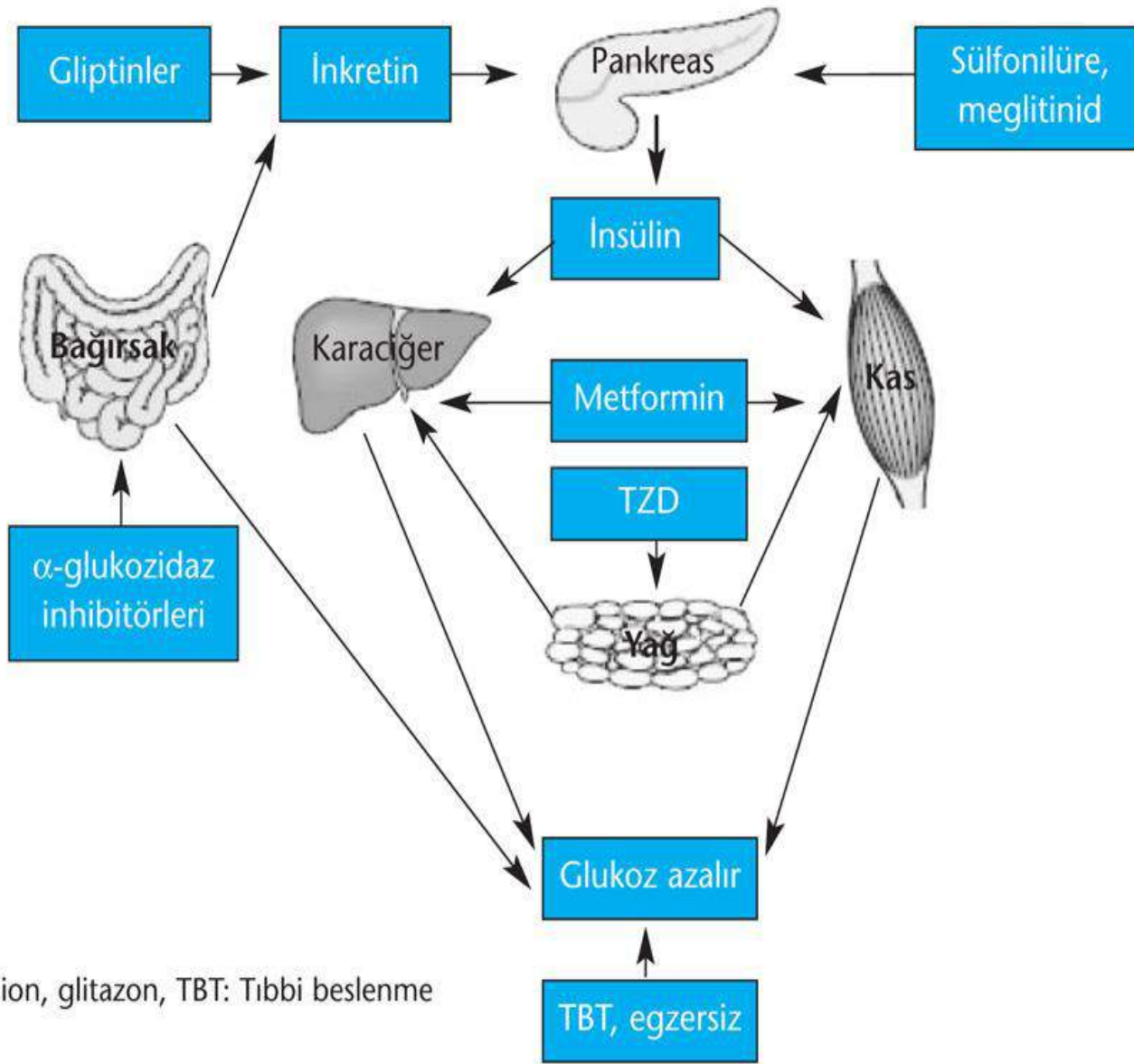
J Intensive Care Med 2006; 21; 47



Alfa-glukozidaz inhibitörleri

- İnce barsakta α -glukozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat emilimlerini geciktirirler.
- Akarboz, miglitol ve vogliboz
- Tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidirler.
- Gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare
- Açlık plazma glukozunda 20-30 mg/dl, A1C'de %0,5-0.7 azalma

Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. JAMA, 2002



Şekil 5. Oral antidiyabetiklerin etkinliğindeki hedef organlar.

İnsulinomimetikler

1. *Amilin analogları*, Pramlintinid ABD kull.

- Glukagonu azaltır
- Mide boşalmasını geciktirir
- Doygunluk hissi
- Kilo kaybına
- Tokluk kan şeketine etkili
- 3 kez sc uyg.

2. *İnkretin-bazlı ilaçlar*

Inkretin Hormonlar GLP-1 ve GIP'nin kanıtlanmış Etkileri

GLP-1

- İleum ve kolondaki L hücrelerinden salgılanır
- Glukozdan bağımsız bir biçimde β hücrelerinden insülin yanıtını uyarır
- Gastrik boşalmayı inhibe eder
- Besin alımını ve vücut ağırlığını azaltır.
- Glukoza bağımlı olarak α hücrelerinden glukagon salımını engeller
- Preklinik modellerde β -hücre döngüsünde etkilidir

GIP

- Duodenumdaki K hücrelerinden salgılanır
- Glukozdan bağımsız bir biçimde β hücrelerinden insülin yanıtını uyarır
- Mide boşalmasına minimal etkisi vardır
- İştah ve vücut ağırlığı üzerine belirgin etkisi yoktur
- α hücrelerinden glukagon sekresyonunu engellememektedir
- Preklinik modellerde β -hücre döngüsünde etkilidir

GLP1 Agonistleri

- Glukoz bağımlı etki, monoterapide hipoglisemi olmaz
- GLP1 reseptörlerini aktive edip pankreas β hücre duyarlılığını artırır
- Glukagonu baskılar
- Gastrik boşalmayı geciktirir
- Doyma hissini artırıp, kilo kaybına n.o

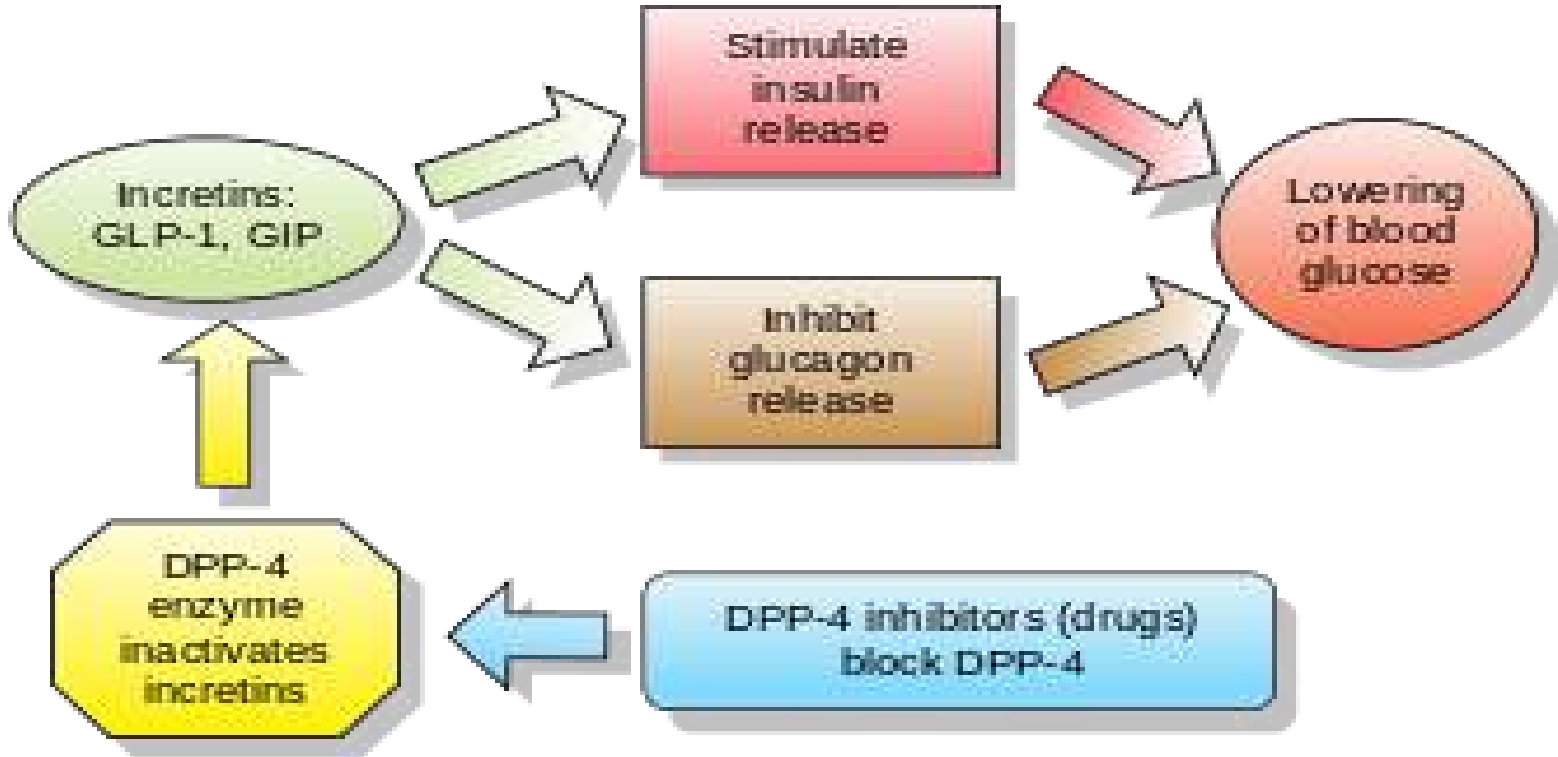
Farkları ne???

- Hipoglisemi yapmamaları
- Kilo kaybı
- Sistolik KB da birkaç mmHg düşüş
- Sc enjeksiyon
- Liraglutide 1,2-1,8 mg, **günde 1**, yemekten bağımsız sc.
- Exenatide 10-20 mcg **2*1 / günde**, yemekten 1-60 dk önce sc.

Yan etkileri

- Bulantı en sık
- Kusma, diare
- Akut pankreatit
- Pankreas ca artışı
- Farelerde artan medüller tiroid ca nedeniyle ailede medüller tiroid ca veya **MEN Tip 2** olanlarda KE
- Liraglutide kullananlarda kalsitonin takibi?

DPP4 İnhibitörleri



- insülin sekresyonunu glukozaya bağımlı olarak artırır
- glukagon sekresyonunu azaltır
- kilo açısından nötr etkili
- hipoglisemi yapmazlar

Yan etkileri

- Akut pankreatit
- ÜS YE
- KKY? (SAXAGLİPTİN-ALOGİİPTİN)
- ✓ SAVOR-TİMİ
- ✓ EXAMINE
- ✓ TEKOS

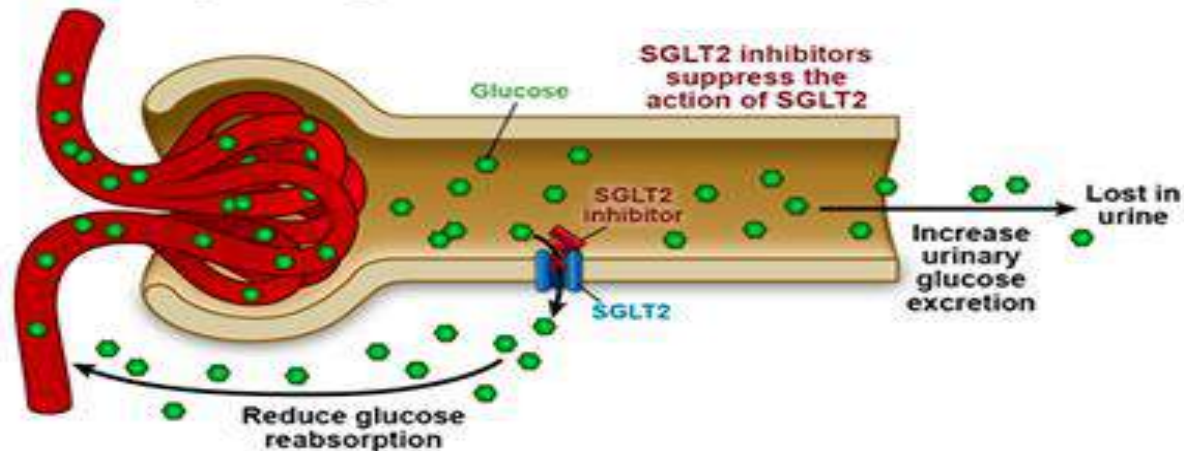
(KKY e bağlı hastaneye yatışta bir miktar artış ama KV güvenlik çalışmalarında risk artışı yok)

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
Inkretin mimetik (GLP-1A)	Eksenatid	5, 10 µg kartus	5-10 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
	Eksenatid LAR ⁽¹⁾	2 mg flakon	2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Liraglutid	6 mg/ml kartus ⁽¹⁾	1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon
	Liksisenatid ⁽¹⁾	150 µg/3 ml hazır kalem	10, 20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce s.c. injeksiyon
	Albuglutid ⁽¹⁾	30-50 mg kartuş	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Dulaglutid ⁽¹⁾	0.75 mg/0.5 ml, 1.5 mg/0.5 ml tek doz siringa	0.75-1.5 mg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
Amilin mimetik⁽¹⁾⁽⁴⁾	Pramlintid ⁽¹⁾	1000 µg/ml 1.5 ve 2.7 ml kalem kartus	Tip 1 diyabette günde 3 kez 15-60 µg [2.5-10 u] Tip 2 diyabette günde 3 kez 60-120 µg [5-20 u]	Günde 2-3 kez, ana yemeklerden önce, s.c. injeksiyon
Inkretin artırıcı (DPP4-i)	Sitagliptin	100 mg tb	50-200 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5, 5 mg tb	2.5-5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin ⁽¹⁾	6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg	6.25-25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

SGLT2 Inhibitörleri

SGLT2 Inhibitor Mechanism of Action

- SGLT2 inhibitors work in the proximal tubules of the kidney to block the reabsorption of glucose back into the blood system, thus reducing blood glucose levels



- DKA is a severe metabolic condition usually characterized by hyperglycemia resulting from a relative insulin deficient state

- Glukoz reabsorbsiyonunu inh
- Renal glukoz atılımı
- Kilo kaybı
- Kan basıncı düşüşü
- Hipovolemi, hipotansiyon
- Sık idrar yolu enfeksiyonu, genitoüriner enf!!!!
- DKA açısından dikkat!!!!

FDA: Advers Event Reporting System (FAERS)

Mart 2013 - Mayıs 2015 (n=73)

EMA:Eudra Vigilance Reporting System 19.Mayıs.2015'de (n=101)

Atipik : **“euglisemik ketoasidoz”**

- Relatif insulin eksikliği olan dehidratasyon, malnütrisyon, postoperatif, insülin dozunun azalması , alkol alımı, karbohidrat kısıtlaması gibi metabolik olarak stres koşullarında genelde 2 hafta içinde gelişir.
 - Plazma glukozu: 103-150 mg/dL,PH<7.3, HCO₃<18 mmol/L
 - AG ve laktik asit hafifçe yüksektir.
 - Bulantı, halsizlik , kendini iyi hissetmeme ile tanı konulur. Kusma eklenebilir. Kusmaull olabilir.
 - Üriner keton klirensinin azalması yüzünden tanı çoğu kez gecikmektedir.
-

FDA onayı	Uygun doz	SGLT2 selevititesi	Endikasyonları USA	Endikasyonları EU
Canagliflozin Mart 2013	100 mg 300 mg	>250 kat	Glisemik kontrolü düzeltmek için diyet ve egzersize ek olarak	Metforminin kontrendike olduđu yada tolere edilemediđi durumlarda diyet ve egzersize ek
Dapagliflozin Ocak 2014	5 mg 10 mg	>1200 kat		
Empagliflozin Ađustos 2014	10 mg 25 mg	>2500 kat		

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Empa-REG çalışması ilk kez bir diyabet ilacının kardiovasküler hastalık riskini ve kardiovasküler mortaliteyi azalttığını göstermesi nedeniyle önemli bir çalışmadır. (ADA/EASD)

placebo once daily. The primary composite outcome was death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke, as analyzed in the pooled empagliflozin group versus the placebo group. The key secondary composite outcome was the primary outcome plus hospitalization for unstable angina.

RESULTS

A total of 7020 patients were treated (median observation time, 3.1 years). The primary outcome occurred in 490 of 4687 patients (10.5%) in the pooled empagliflozin group and in 282 of 2333 patients (12.1%) in the placebo group (hazard ratio in the empagliflozin group, 0.86; 95.02% confidence interval, 0.74 to 0.99; $P=0.04$ for superiority). There were no significant between-group differences in the rates of myocardial infarction or stroke, but in the empagliflozin group there were significantly lower rates of death from cardiovascular causes (3.7%, vs. 5.9% in the placebo group; 38% relative risk reduction), hospitalization for heart failure (2.7% and 4.1%, respectively; 35% relative risk reduction), and death from any cause (5.7% and 8.3%, respectively; 32% relative risk reduction). There was no significant between-group difference in the key secondary outcome ($P=0.08$ for superiority). Among patients receiving empagliflozin, there was an increased rate of genital infection but no increase in other adverse events.

CONCLUSIONS

Patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events who received empagliflozin, as compared with placebo, had a lower rate of the primary composite cardiovascular outcome and of death from any cause when the study drug was added to standard care. (Funded by Boehringer Ingelheim and Eli Lilly; EMPA-REG OUTCOME ClinicalTrials.gov number, NCT01131676.)

Dapagliflozin orta düzeyde renal yetmezliği olan diyabetiklerde kırık riskini artırır! n:188,13 kırık %4.8-9.4 & plb %0

- Normal/hafif KBY'li diyabetiklerde kırık riskini artırmaz.
- KMY deđişmez
- **Dapa+met/ 102 hafta:**
- Kemik turnover markerlarında ve KMY anlamlı bir değişiklik ☒

Empagliflozin kırık artışı gözlenmedi (%1.1-1.6, plasebo %1.6)

**FDA uyarıyor
Canagliflozinin artmış fraktur riski vardır!**

Kırık insidansı plaseboya göre ↑

Faz 3 (n:10 000)

100 mg: %2.5 300 mg : %2.3

Kontrol % 1.7

– 100/300 mg-104 hafta/55-80yaş

total kalçada **KMY -%0.9-1.2 ↓**

***İlk 12 haftada düşük travmalı üst ekstremitelerde kırıklarında artma görülmüştür.**

- kemik rezorpsiyonunu ve kemik frajilitesini ↑ ↓
- **Hipovolemi, düşme eğilimi ve kilo kaybı** yol açıyor olabilir.

Approved Antidiabetes Medications in the United States.

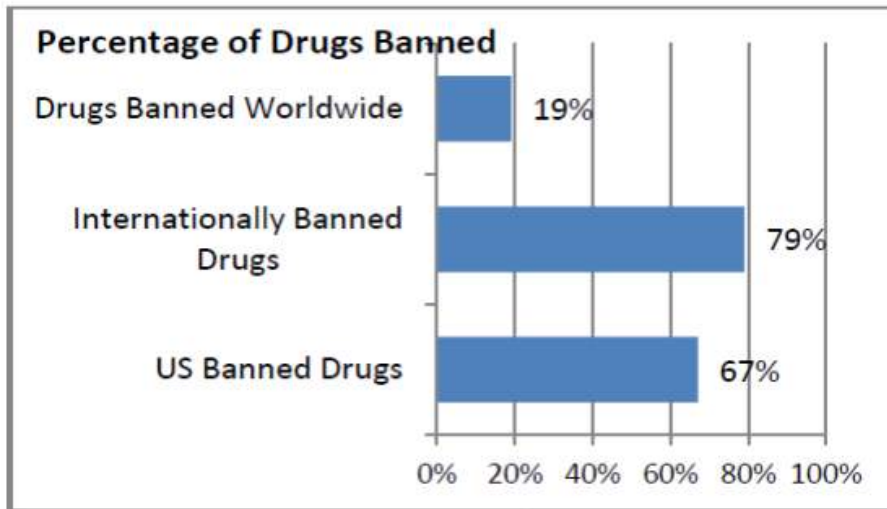
Medication*	Route of Administration	Year of Introduction or FDA Approval	Efficacy as Monotherapy, Measured as a Reduction in the Glycated Hemoglobin Concentration
			<i>percentage points</i>
Insulin	Parenteral	1921	≥2.5
Inhaled insulin	Pulmonary	2006	1.5
Sulfonylureas	Oral	1946	1.5
Biguanides	Oral	1957	
Metformin†	Oral	1995	1.5
Alpha-glycosidase inhibitors	Oral	1995	0.5–0.8
Thiazolidinediones	Oral		0.8–1.0
Troglitazone‡	Oral	1997	
Rosiglitazone	Oral	1999	
Pioglitazone	Oral	1999	
Glinides	Oral	1997	1.0–1.5
GLP analogues	Parenteral	2005	0.6
Amylin analogues	Parenteral	2005	0.6
DPP-IV inhibitors	Oral	2006	0.5–0.9

* GLP denotes glucagon-like peptide, and DPP-IV dipeptidyl peptidase IV.

† Metformin has been available in other countries since 1957 but was approved in the United States in 1995.

‡ Troglitazone was approved in 1997 but was withdrawn from the market in 2000 because of hepatotoxicity.

Son 20 Yılda Dünyada 151 Yeni İlaç Piyasadan Çekildi

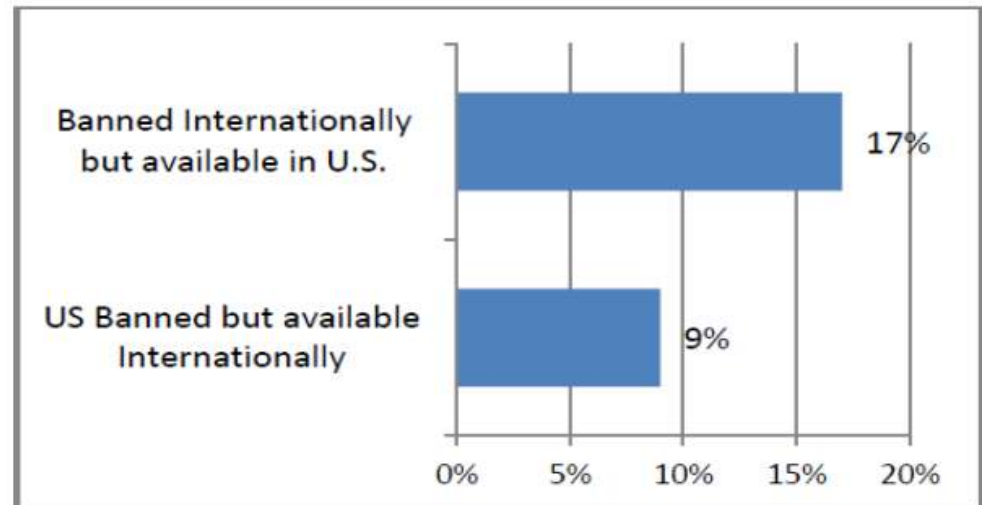


Withdrawing Drugs in the U.S. Versus Other Countries

Benson Ninan, Pharm.D.¹ and Albert I Wertheimer, PhD, MBA²

INNOVATIONS in pharmacy

2012, Vol. 3, No. 3



- ❑ Kılavuzlar, alışmalar ve deneyimlerin ışığında,
- ❑ Maliyet/etkinlik mutlaka gözönünde bulundurularak
Diyabette yeni ilaçlar kullanılabilir.

Metforminden sonraki ilaç ne olmalı?



İlginize Teşekkürler ...

