

**Yeni klinik çalışmalar ışığında insülin dışı  
antidiyabetiklere güncel bakış**

**Sulfonilüreler & Glinidler**

Dr. Serdar Güler

Hitit Üniversitesi & Ankara Numune EAH  
Endokrinoloji BD

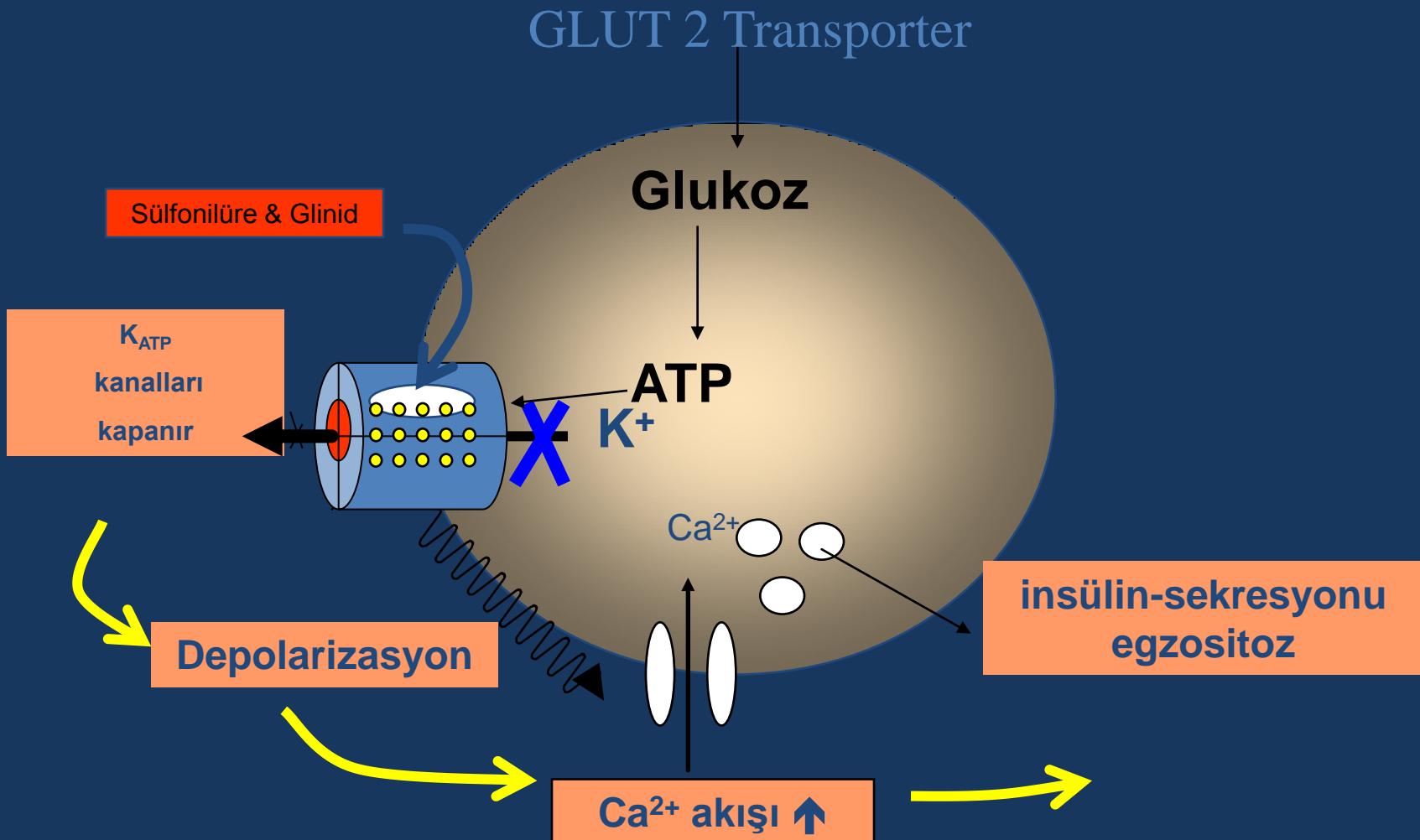
25 Nisan 2015, 51. Diyabet Kongresi, Antalya

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
<b>A. Sulfonilüreler (II. Kuşak SU)</b>			
Glipizid	Minidiab 5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı formu	Glucotrol XL 2.5, 5, 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	Betanorm, Diamicron, Glikron, Glumikron, Oramikron 80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gereklirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı formu	Diamicron MR 30, 60 mg; Betanorm MR, Efikas MR, Hipoglis 30 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	Dianorm, Gliben 5 mg; Diyaben 3.5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gereklirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	Amaryl, Diaglin, Diameprid, Glimax, Glirid, Sanprid 1, 2, 3, 4 mg; Mepiriks 1, 2, 3 mg; Tideca 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gereklirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	Glutril 25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gereklirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gereklirse akşam yemeğinde)
<b>B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretagoglar)</b>			
Repaglinid	Diafree, Novonorm, Novade, Repelit, Replic, 0.5, 1, 2 mg; Repafix 0.5, 1, 2 mg eff tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	Dialix, Natelix, Teglix 120 mg; İncuria, Starlix, 120, 180 mg; Naglid 60, 120 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

# DİYABET TEDAVİSİNDE TARİHSEL GELİŞİM

İlaç	Keşif yılı
İnsulin	1921
İnhale insulin	2006
Sülfonilüreler	1946
Biguanidler	1957
Glukozidaz inhibitörleri	1995
Meglitinidler	1998
Tiazolidinedionlar	1999
GLP analogları	2007
DPP-IV inhibitörleri	2007
Gliflozinler	2011

# ETKİ MEKANİZMASI



# Gün Boyunca Bazal ve Postprandial Etkiler

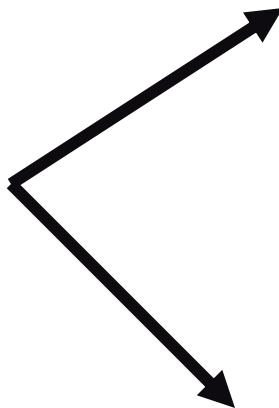
	HbA1C ↓ (%)
Daha çok basal glukoz üzerine veya bir miktar her ikisi üzerine	
Metformin	1-2
Sulfonilüreler	1-2
Glitazon (Pioglitazon)	0.9-1.6
Daha çok postprandial artışlar	
Nateglinide, repaglinide	0.5-1.5
α-Glukozidaz inhibitorleri	0.5-1
Hem açlık hem de postprandial etki	
Sitagliptin, vildagliptin	0.6-1

# Gün Boyunca Bazal ve Postprandial Etkiler

	HbA1C ↓ (%)
Daha çok basal glukoz üzerine veya bir miktar her ikisi üzerine	
<b>Metformin</b>	1-2
<b>Sulfonilüreler</b>	1-2
<b>Glitazon (Pioglitazon)</b>	0.9-1.6
Daha çok postprandial artışlar	
<b>Nateglinide, repaglinide</b>	0.5-1.5
<b>α-Glukozidaz inhibitorleri</b>	0.5-1
Hem açlık hem de postprandial etki	
<b>Sitagliptin, vildagliptin</b>	0.6-1

# Sekretagogların $\beta$ hücresine etkisi

İnsülin  
sekretagogu



Hücrenin uyarılması  
(Sülfonilüreler)

Hücrenin glukoza  
duyarlı hale getirilmesi  
(Glinidler)

# Sulfonilüreler - ETKİ

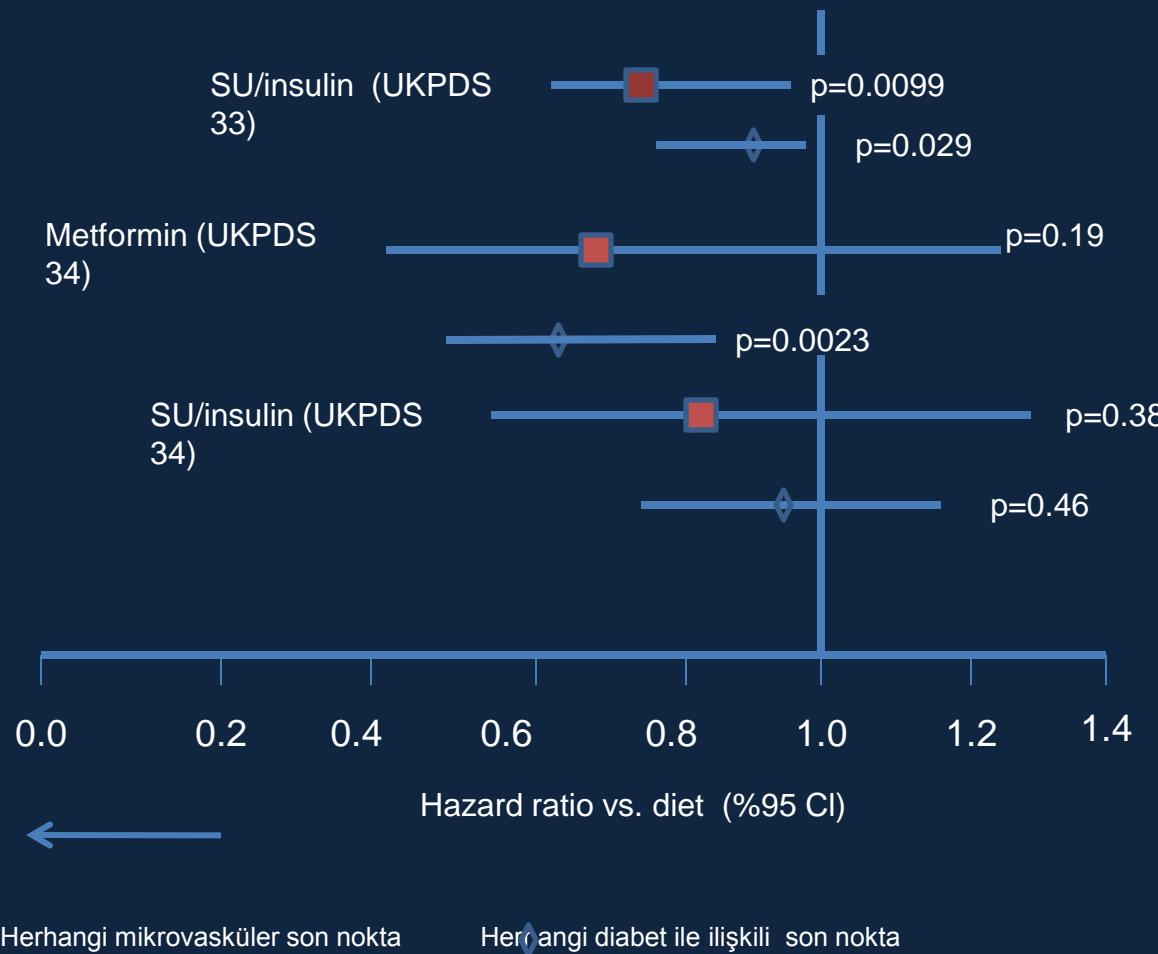
- İnsülin sekresyonu:
  - Akut kullanımda:
    - 1. Faz sekresyon etkilenmez
    - 2. Faz doza bağlı artar
  - Kronik kullanımda: İnsülin sekresyonu artar (%25)
- İnsülin sentezi: Etkilenmez
- Hepatik insülin klirensi: Azalır
- Pankreatik etkileri:
  - Glukagon sekresyonu azalır
  - Somatostatin sekresyonu artar
- Ekstrapankreatik etkileri: Sekonder olarak
  - insülin sensitivitesi artar
  - insülin reseptör bağlanması artar

# SORUNLAR

SULFONİLÜRE	GLİNİD
Hipoglisemi	Hipoglisemi
Kilo alımı	Kilo alımı
	Günde 3 doz kullanım

# ÇALIŞMALAR

# UKPDS



# UKPDS: Relatif Risk Azalımı (sülfonilüre/insülin)

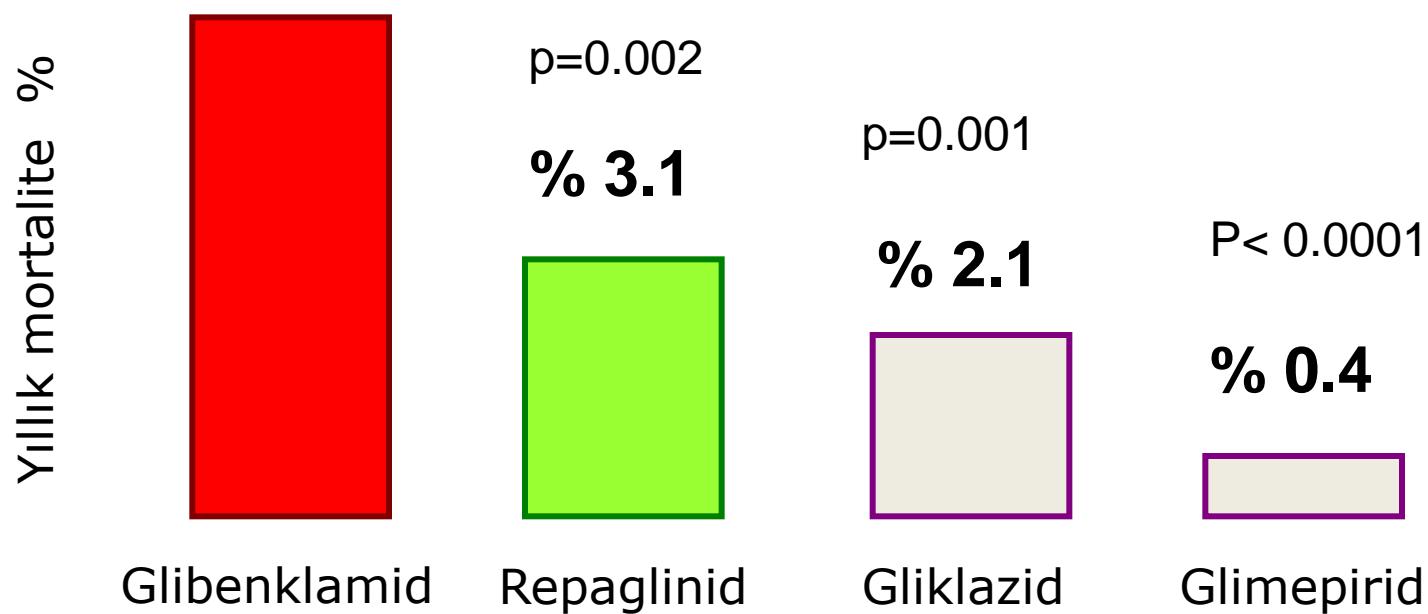
10 yıllık izlem

Son Nokta	1997: Relatif risk Azalımı (%)	p	2007: Relative risk Azalımı (%)	p
Herhangi diyabete-bağılı son nokta	12	0.029	9	0.040
Mikrovasküler Hastalık	25	0.0099	24	0.001
MI	16	0.052	15	0.014
Bütün sebeplere bağlı mortalite	6	0.44	13	0.007

# T2DM

## Metformin - İnsülin Sekretagog Kombinasyonlarının 3 Yıllık Mortaliteye Etkileri

N=696 kombinasyon tedavisi alan  
N= 295 ölüm  
**% 8.7**



# **Is the Combination of Sulfonylureas and Metformin Associated With an Increased Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality?**

---

A meta-analysis of observational studies

---

AJAY D. RAO, MD<sup>1</sup>  
NITESH KUHADIYA, MBBS<sup>2</sup>

---

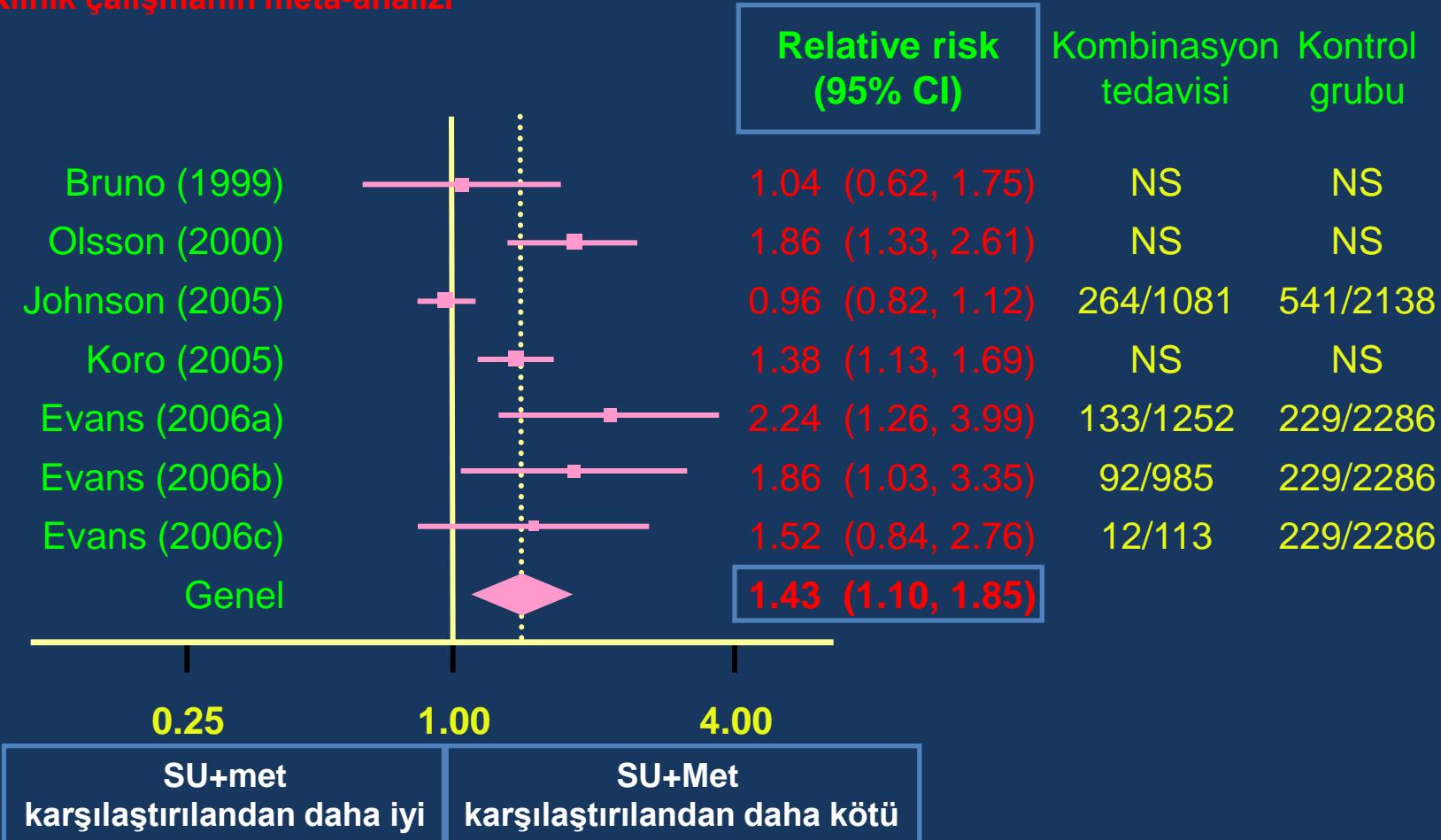
KRISTI REYNOLDS, PhD, MPH<sup>2,3</sup>  
VIVIAN A. FONSECA, MD<sup>1</sup>

---

rather than a beneficial effect, a finding attributed by the investigators to be due to chance (1). In the UKPDS, sulfonylureas

# Sülfonilüre ve Metformin Kombinasyonu Artmış Mortalite ve KVH Riski ile İlişkili Olabilir

9 Klinik çalışmanın meta-analizi



# SULFONİLÜRE İLE İLGİLİ ÖNEMLİ ÇALIŞMALAR

	UKPDS-1998		ADVANCE-2008		ACCORD-2009		VADT-2009	
	Intensif	Konv.	Intensif	Std	Intensif	Std	Intensif	Std
%	n:2729	n:1138	n:4828	n:4741	n:5128	n:5123	n:892	n:899
Sulfonilüre	542		% 91	% 59	% 87	% 74	% 55	%45
Metformin	342		% 74	% 67	% 95	% 87	% 75 (60)	% 71 (55)
TZD	-		% 17	% 11	% 92	% 58	% 85 (72)	% 78 (62)
Akarboz	-		% 19	% 13	% 23	% 5		
Glinid	-		% 1	% 3	-	-		
İnsülin	409		% 40	% 24	% 77	% 55	+	+
Bolus İnsülin	-		-	-	% 55	% 35		
Exenatide /Sitagliptin	-		-	-	% 18	% 5		
Exenatide	-		-	-	% 12	% 4		

## ACCORD:

- ACCORD hedef:

Çok merkezli, randomize, gerçekleşmiş, sıkı kan şekeri kontrolünün etkilerinin değerlendirilmesi.

5 yıl izlem ile kardiyovasküler hastalık riski değerlendirildi.

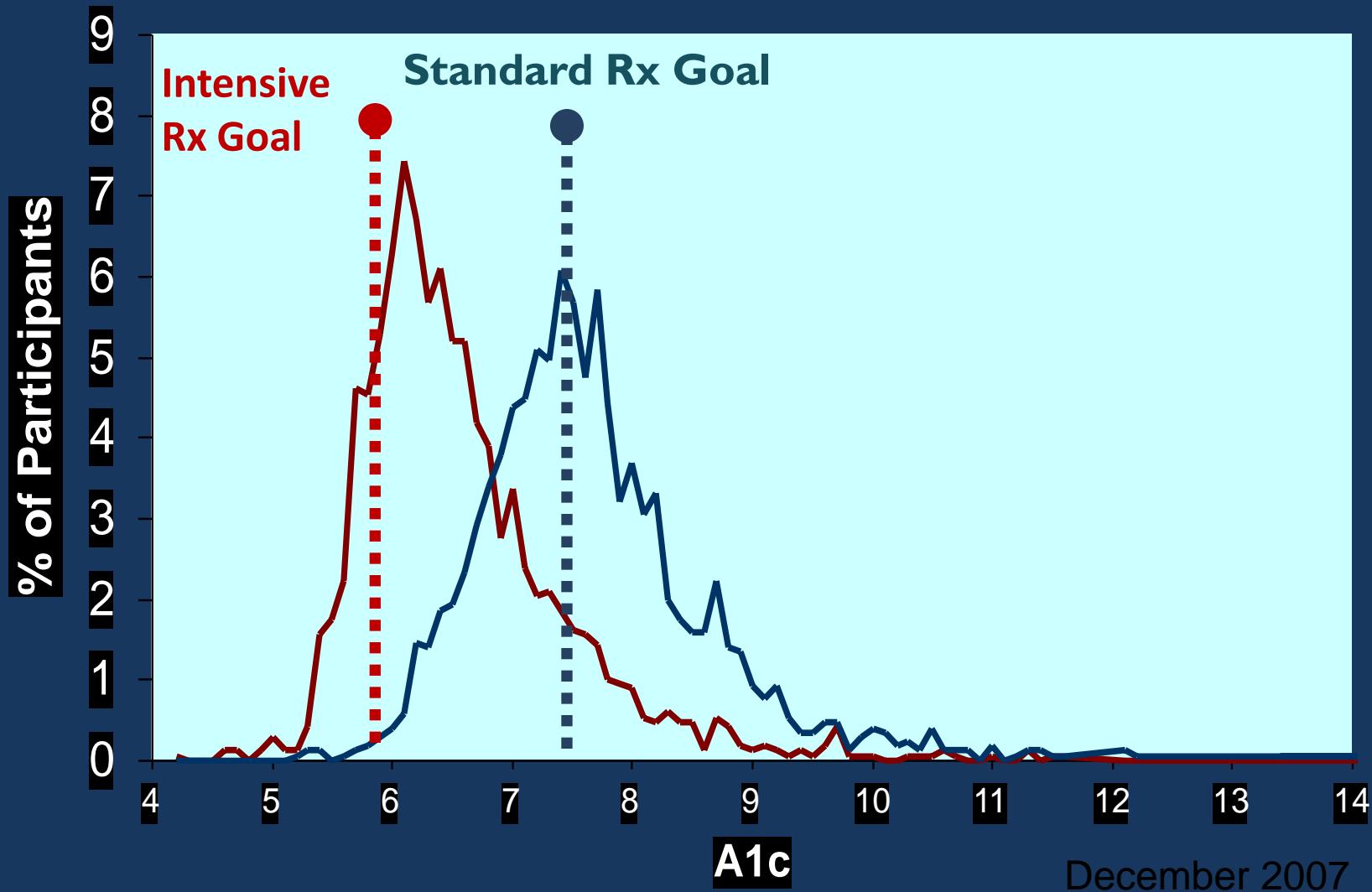
- 77 Merkez: Amerika ve Kanada

# Double 2 X 2 Faktoryel Tasarım

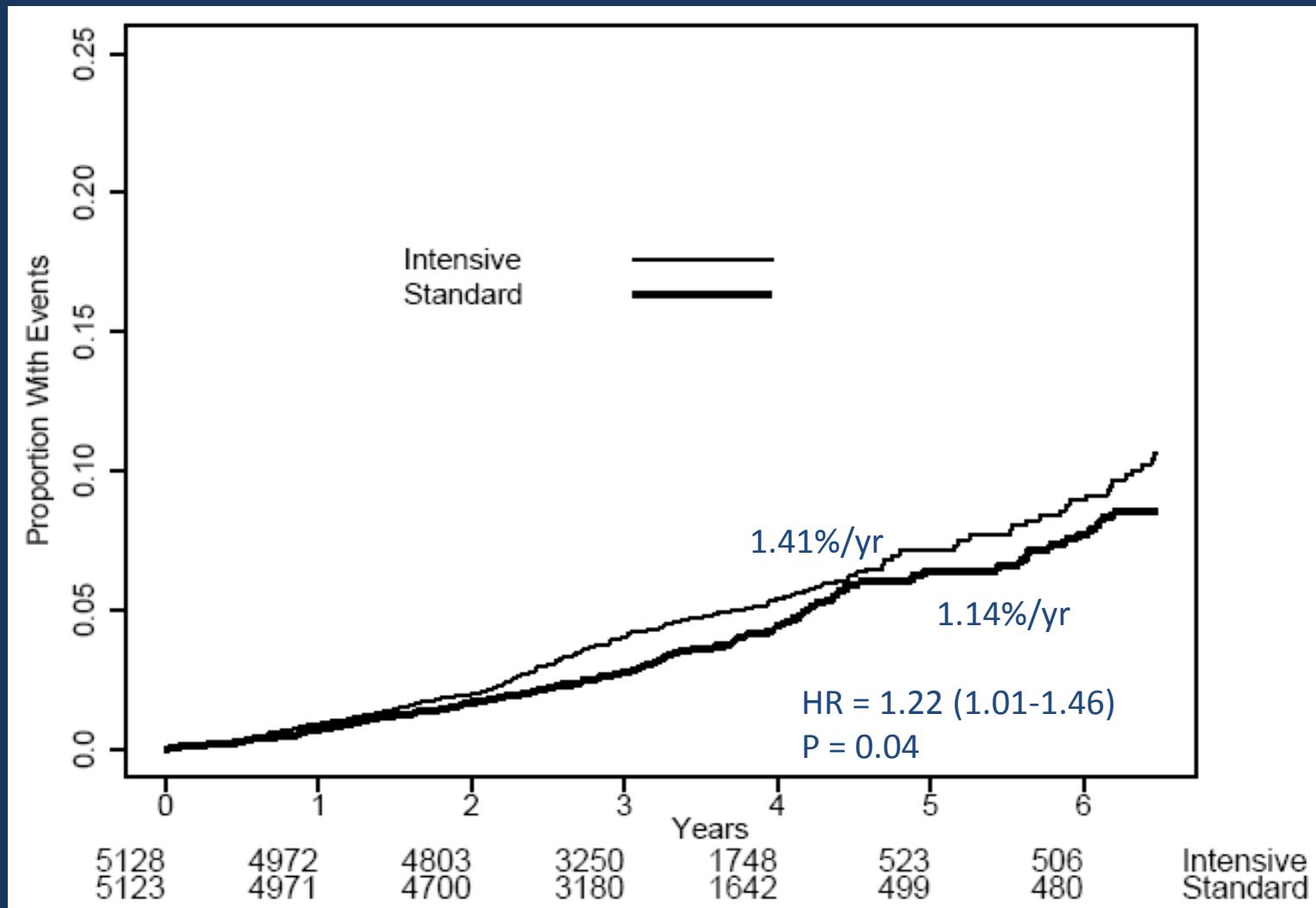
	BP		Lipid		
	Yoğun (SKB<120)	Standard (SKB<140)	Statin + Gizli İlaç	Statin + Gizli İlaç	
Yoğun Glisemi (A1C<6%)	1178	1193	1383	1374	5128*
Standard Glisemi (A1C 7-7.9%)	1184	1178	1370	1391	5123*
	2362*	2371*	2753*	2765*	10,251

\*Primer analiz ana etkiler için sınırları karşılaştırmakta

# A1C Dağılımı: 48. Ay



# Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite



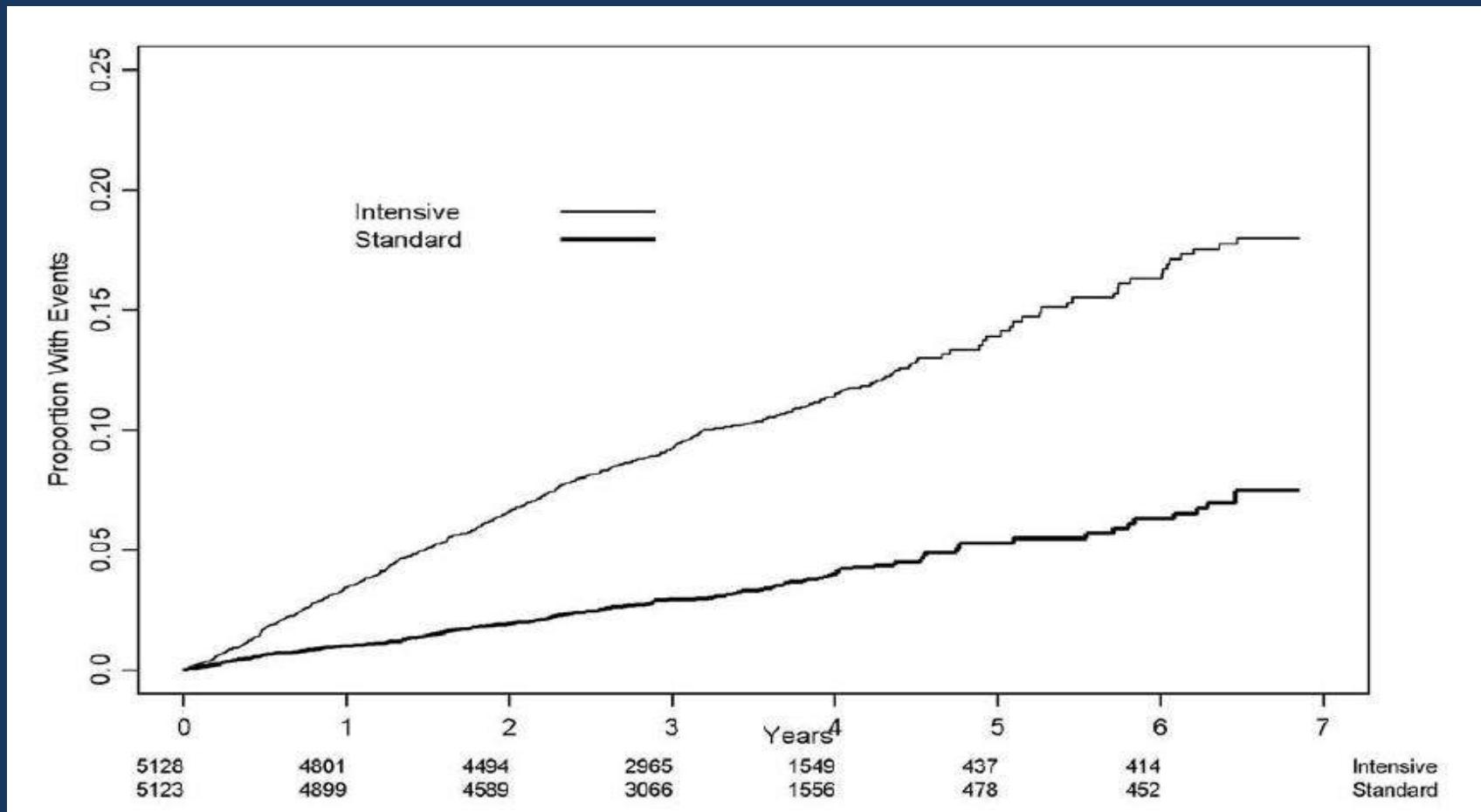
ACCORD Study Group, NEJM 2008 358:2545-2549.

# Primer & Sekonder Sonlanımlar

	Yoğun N (%)	Standard N (%)	HR (95% CI)	P
Primer	352 (6.86)	371 (7.23)	0.90 (0.78-1.04)	0.16
Sekonder				
Mortalite	257 (5.01)	203 (3.96)	1.22 (1.01-1.46)	0.04
Nonfatal MI	186 (3.63)	235 (4.59)	0.76 (0.62-0.92)	0.004
Nonfatal İnme	67 (1.31)	61 (1.19)	1.06 (0.75-1.50)	0.74
KV Ölüm	135 (2.63)	94 (1.83)	1.35 (1.04-1.76)	0.02
KKY	152 (2.96)	124 (2.42)	1.18 (0.93-1.49)	0.17

ACCORD Study Group, NEJM 2008 358:2545-2549.

# Tıbbi Yardım Gerektiren Ağır Hipoglisemi



Yoğun Grup Yıllık İnsidans Hızı = 3.3%  
Standard Grup Yıllık İnsidans Hızı = 1.0%

ACCORD Study Group, NEJM 2008 358:2545-2549.

# Tedavi Grubu ve Ağır Hipoglisemiye Göre Mortalite

	Tüm	Hipoglisemik Olay Yaşamamış	Hipoglisemik Olay Yaşamış
Yoğun Glisemi	<b>1.4% / y</b> (257 Ölüm)	<b>1.3% / y</b> (223 Ölüm)	<b>2.8% / y</b> (34 Ölüm)
Standard Glisemi	<b>1.1% / y</b> (203 Ölüm)	<b>1.1% / y</b> (186 Ölüm)	<b>4.9% / y</b> (17 Ölüm)
Hazard Ratio (95% CI)	<b>1.22</b> (1.01, 1.46)	<b>1.24</b> (1.02, 1.50)	<b>0.54</b> (0.30, 0.96)
Yoğun Grupta Mortalite Daha Yüksek		<u>Standard</u> Grupta Mortalite Daha Yüksek	

*Interaction P < 0.01*

ACCORD Study Group, NEJM 2008 358:2545-2549.

# Ağır Hipoglisemiye Bağlı Mortalite

	Hipoglisemik Olay Yaşamamış	Hipoglisemik Olay Yaşamış
Tüm Mortalite Hızı	1.2% / y	3.3% / y
Yoğun Glisemi	1.3% / y	2.8% / y
Standard Glisemi	1.1% / y	4.9% / y

**Tedavi stratejisinden bağımsız olarak, ağır hipoglisemik olay  
geçirenlerde mortalite daha yüksek!**

# ACCORD prematüre sonlanma

6 Şubat 2008 Basın Bülteni

Yüksek Mortalite riski

Yoğun Grup: 257 ölüm, ortalama A<sub>1c</sub> % 6.4

Standard grup: 203 ölüm, ortalama A<sub>1c</sub> % 7.5

# ADVANCE ÇALIŞMASI

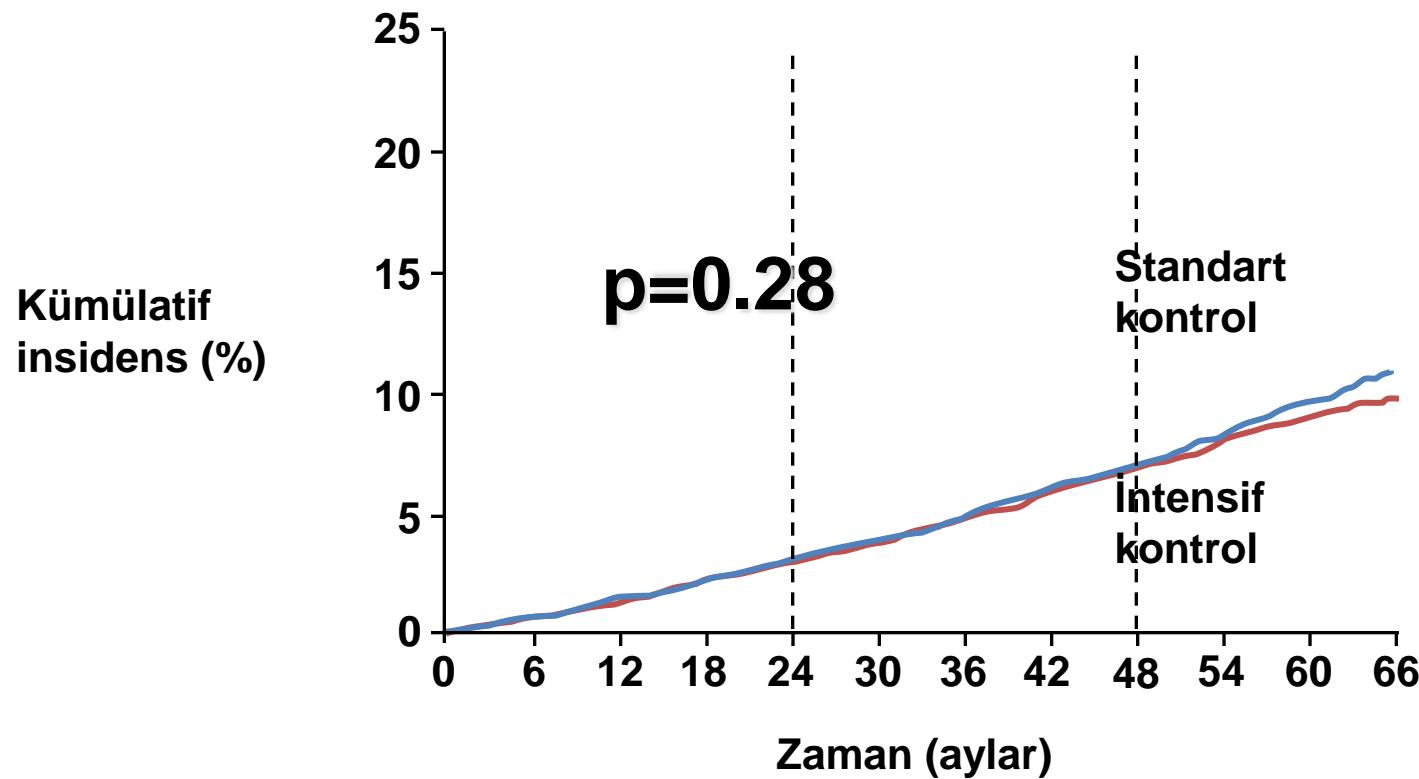


N = 11,140 Tip 2 DM ve Yüksek Kardiyovasküler Riski olan

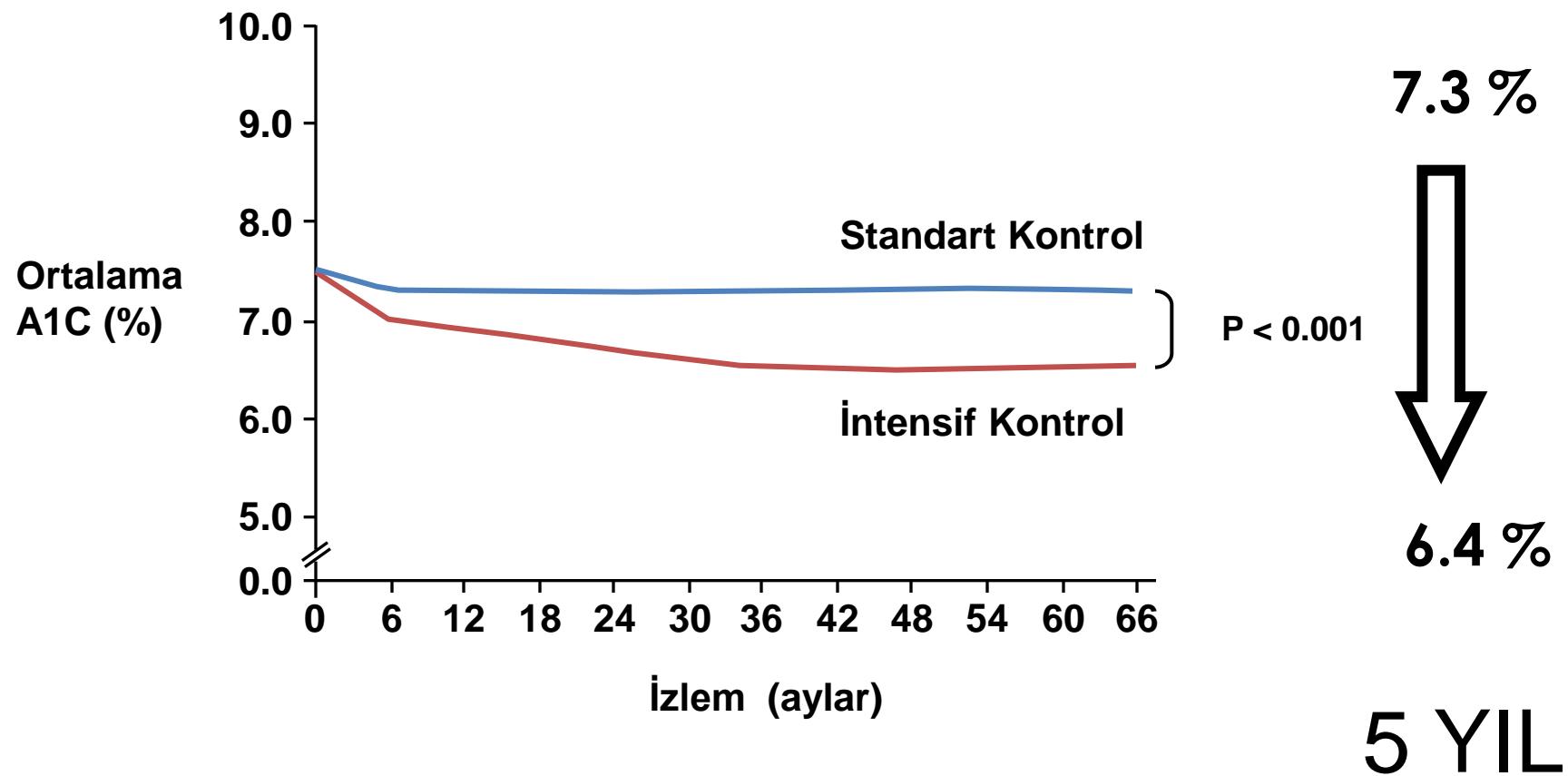
# ADVANCE: Çalışma Kriterleri

- T2DM
- > 55 yaş
- Hipertansif veya normotensif
- KV risk faktörü
  - > 65 yaş
  - Majör makrovasküler hastalık öyküsü
  - Majör mikrovasküler hastalık öyküsü
  - Diyabet yaşı > 10 yıl

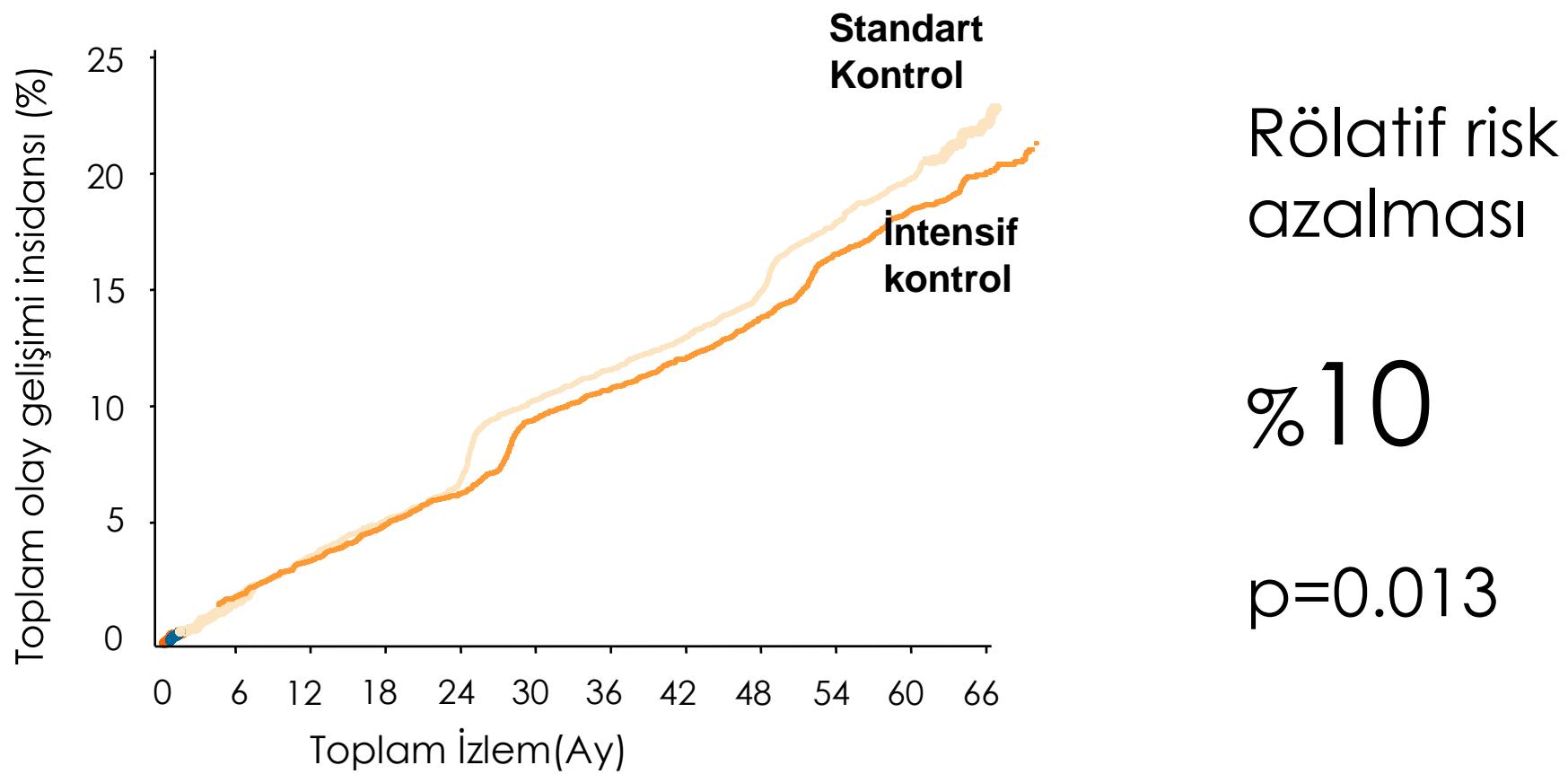
# ADVANCE: Tedavi - Mortalite



# ADVANCE: Tedavinin Glukoz Üzerine Etkileri

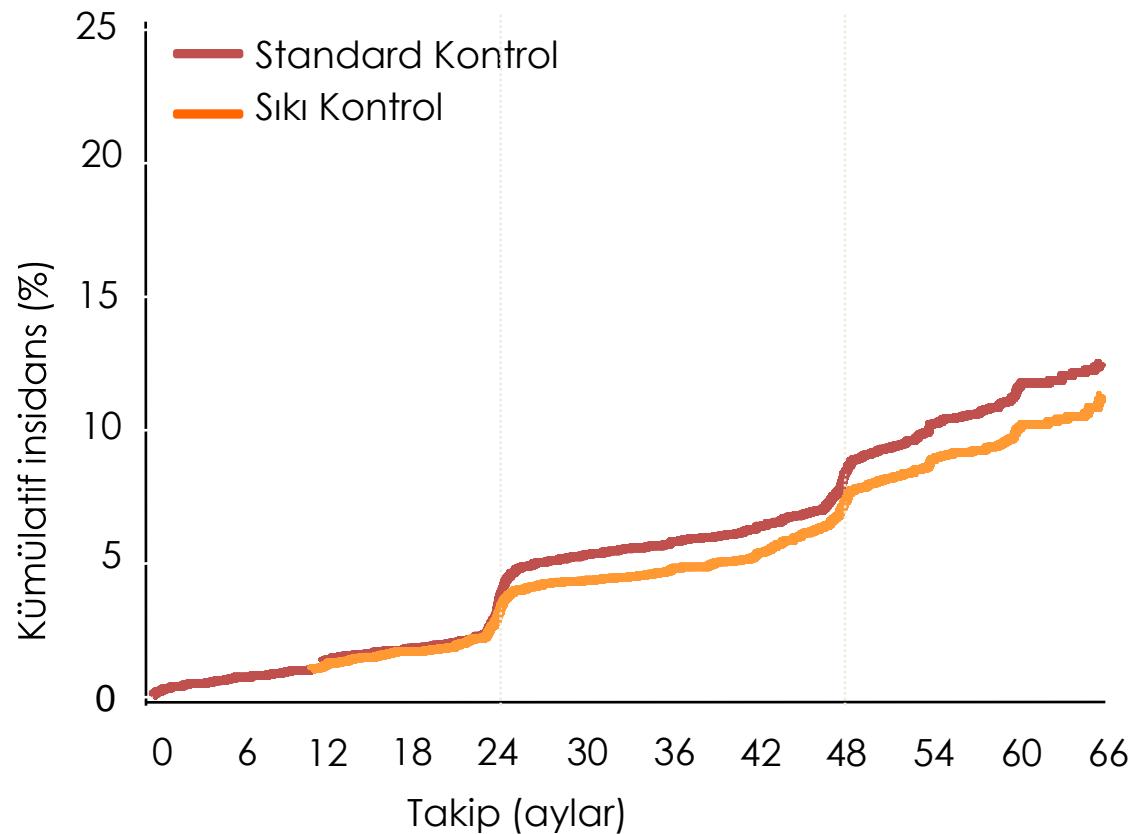


# ADVANCE(Gliklazid): Kombine Primer Sonlanım Makro ve Mikrovasküler Komplikasyonların Tümü



# ADVANCE

## Primer Mikrovasküler Olay Üzerine Tedavi Etkisi



Rölatif risk  
azalması  
%14

p=0.015

# ADVANCE:

## Sekonder Sonlanım: Nefropati Üzerine Tedavi Etkisi

Yeni / ilerleyen nefropati

Rölatif  
risk  
azalması

% 21

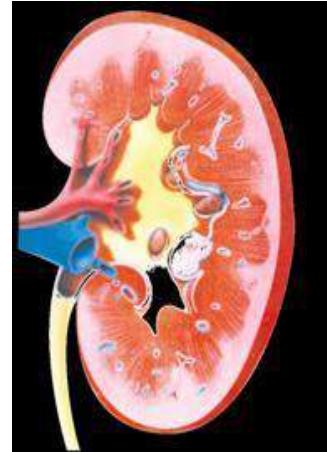
p=0.006

Yeni Makroalbuminüri

Rölatif  
risk  
azalması

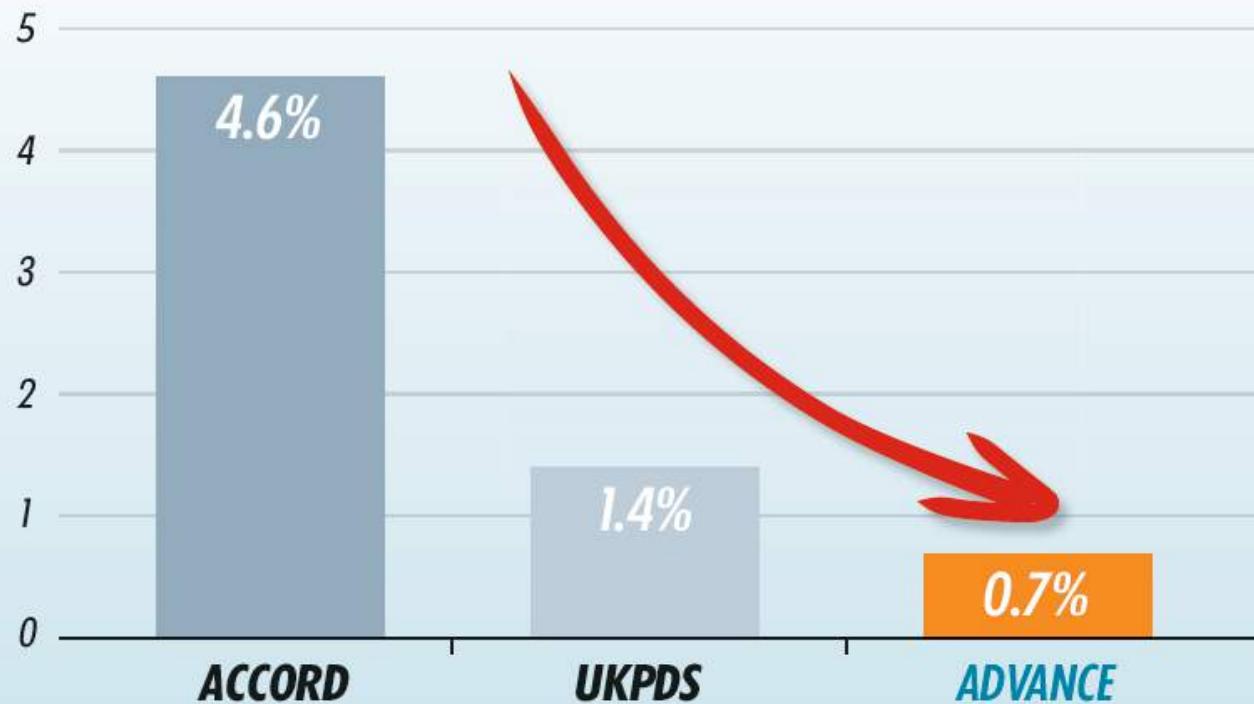
% 30

p=0.001



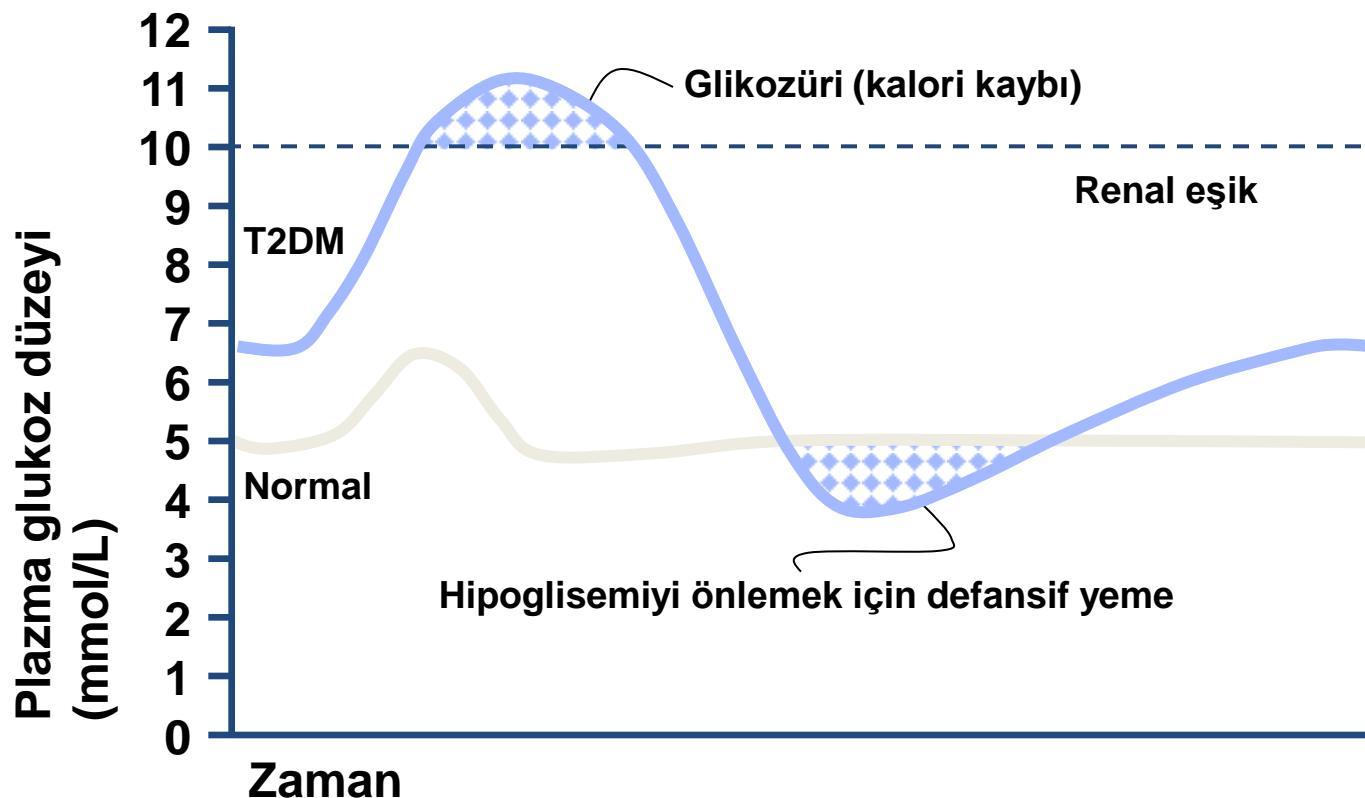
# HİPOGLİSEMI: ADVANCE vs UKPDS vs ACCORD

*Episodes of severe hypoglycemia in the intensive arm per 100 patients per year (%)*

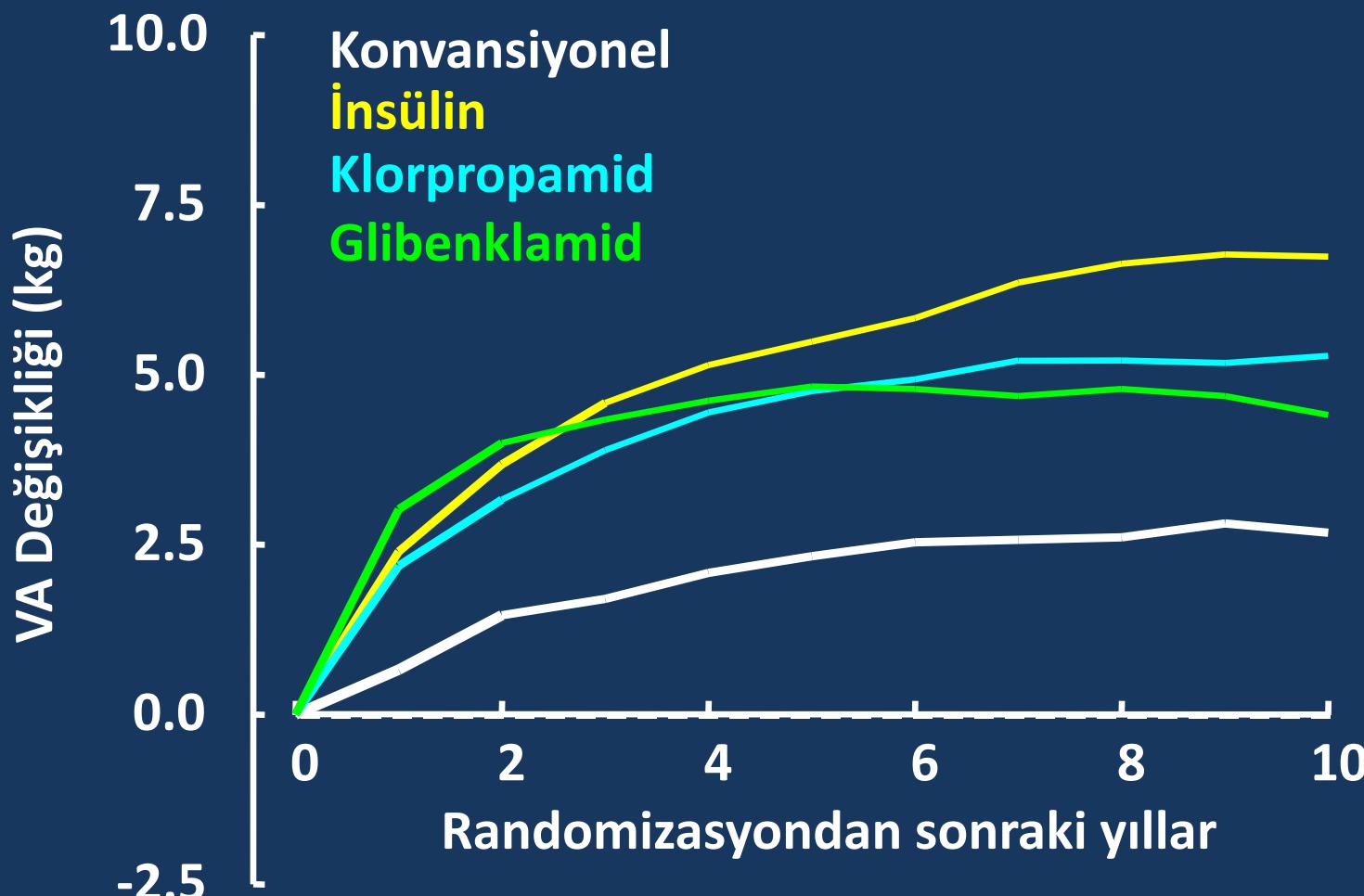


KILO ALIMI

# Hipoglisemi defansif yeme ile kilo alımını artırır



# UKPDS: VA Değişimi



# ADVANCE: kilo nötr!

Treatment \*

<b>Glimepiride</b>	53%
<b>Metformin</b>	60%
<b>TZD</b>	37%
<b>Insulin</b>	67%

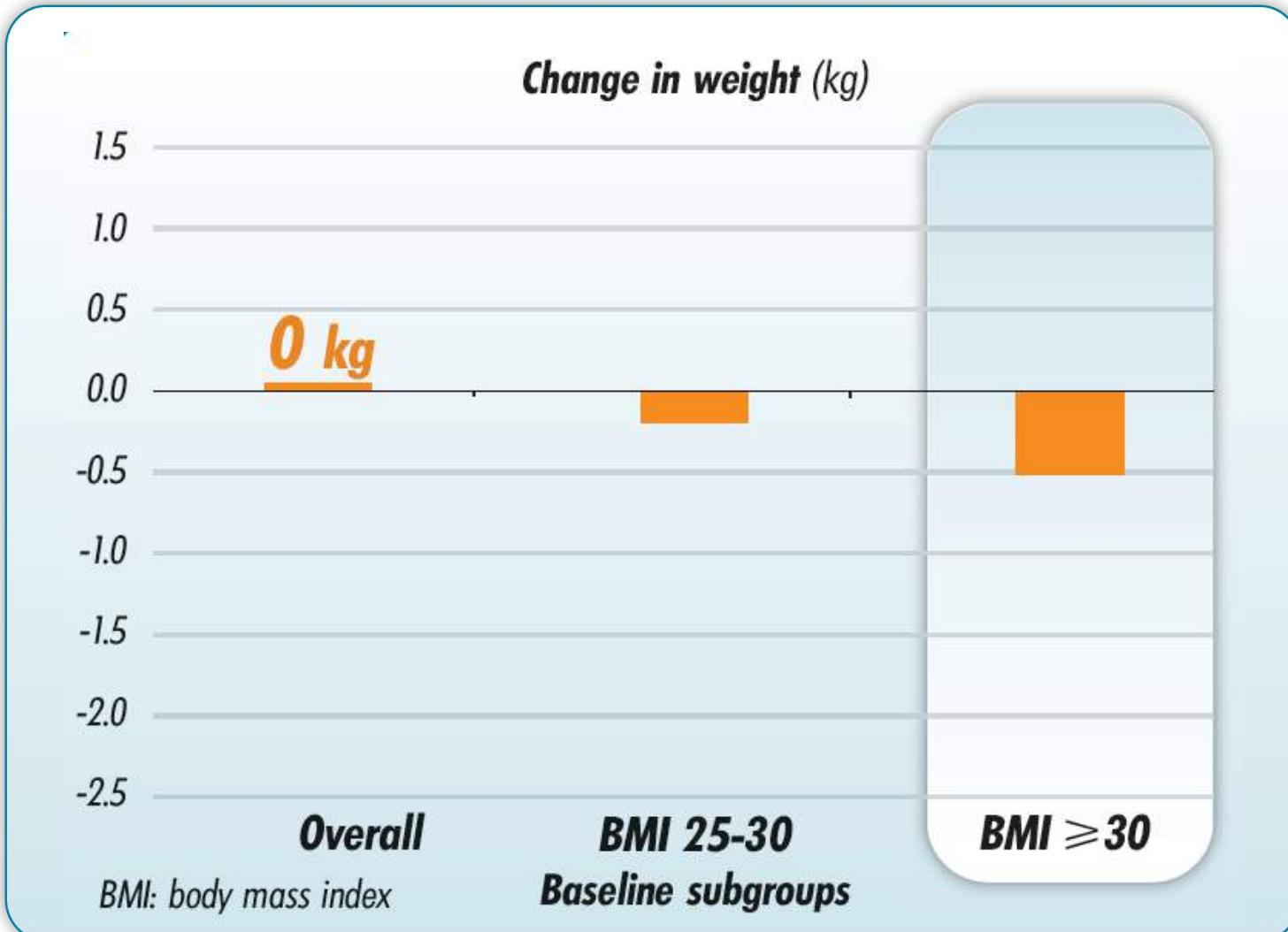
<b>Glimepiride</b>	78%
<b>Metformin</b>	95%
<b>TZD</b>	91%
<b>Insulin</b>	77%

<b>DIAMICRON MR</b>	91%
<b>Metformin</b>	74%
<b>TZD</b>	17%
<b>Insulin</b>	40%

**Weight gain at the end of the follow-up (Kg)**



# ADVANCE: VKİ'den bağımsız olarak VA nötr



# Kilo Alımı

- UKPDS

- Kilo alımı: 3,1 kg
- İzlem: 10 yıl

- ADVANCE

- Sabit kilo
- Kilo alımı: 0.75 kg
- İzlem: 5 yıl

# Sülfonilüreler

- **Mutlak kontrendikasyonlar**
  - Tip 1 diabetes mellitus veya endojen insülin noksanlığı şüphesi
  - İlacın primer veya sekonder yanıtsızlık
  - Gebelik & laktasyon
  - Ketoasidoz, hiperozmolar nonketotik koma
  - İnfeksiyon esnasında metabolik dekompansasyon gelişmesi
  - Sülfonamid allerjisi
  - Karaciğer ve böbrek yetersizliği
  - Major ameliyatlar esnasında
- **Relatif kontrendikasyonlar**
  - Serebral yetersizlik (ateroskleroz, demans)
  - Yüksek ateşli infeksiyonlar esnasında
  - Sulfonilüreye bağlı ciddi hipoglisemi öyküsü olanlar
  - İleri diyabet yaşı, alkolizm

# SU ve İlaç Etkileşimleri – 1

## GLİSEMİK KONTROLU BOZANLAR

### A. İnsülin Etki Antagonistleri

Diüretik	Beta-bloker
Nikotinik Asit	Steroid

### B. İnsülin Sekresyonunu Bloke Edenler

Diüretik	Beta-Bloker
Hipopotassemi	Fenitoin

### C. Sulfonilüre Metabolizmasını Arttırılanlar

Barbitürat	Rifampin
------------	----------

# SU ve İlaç Etkileşimleri – 2

## HİPOGLİSEMI RİSKİNİ ARTIRANLAR

A. Albumine Bağlanması Yeri İçin Yarışanlar

Aspirin      Fibrat

Trimetoprim

B. Renal Ekskresyonua Engel Olanlar

Probenesid      Allopurinol

C. İnsülin Sekretagogları

Küçük doz aspirin Prostaglandin benzeri drog

D. Glukoneogenezi durduranlar

Alkol

E. Sulfonilüre metabolizmasının kompetetif inhibitörleri

H2-Bloker      Alkol

F. Endojen kontrregulatuar hormon baskılayıcılar

Beta blokörler

**GLİNİD ÇALIŞMA**

# Nateglinide Verileri

## NAVIGATOR

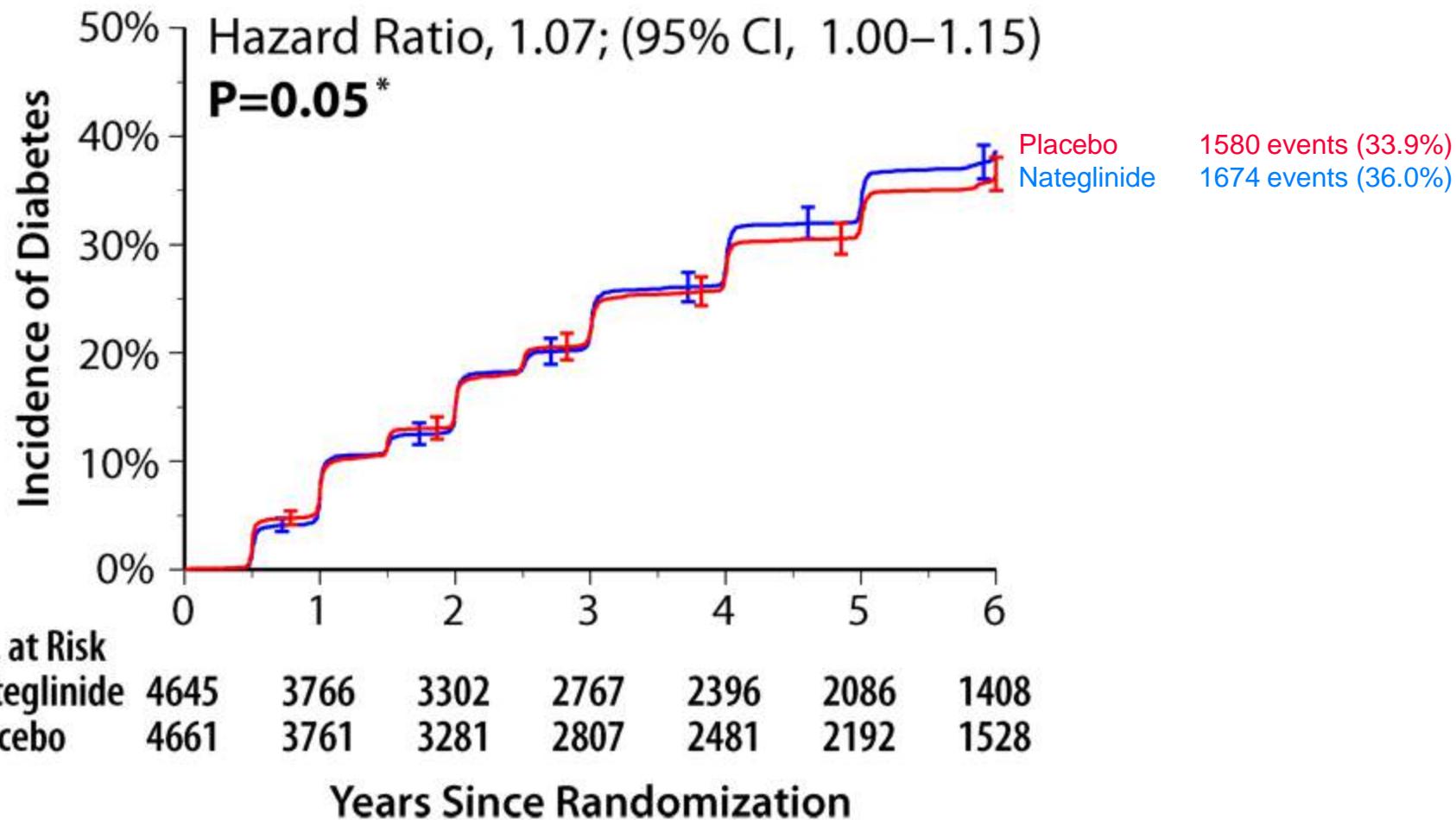
### Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research

Rury R. Holman, MB, ChB, FRCP  
Professor of Diabetic Medicine  
Director, Diabetes Trials Unit, Oxford

Robert M. Califf, MD, MACC  
Vice Chancellor for Clinical Research  
Donald F. Fortin Professor of Cardiology, Duke University  
Director, Duke Translational Medicine Institute

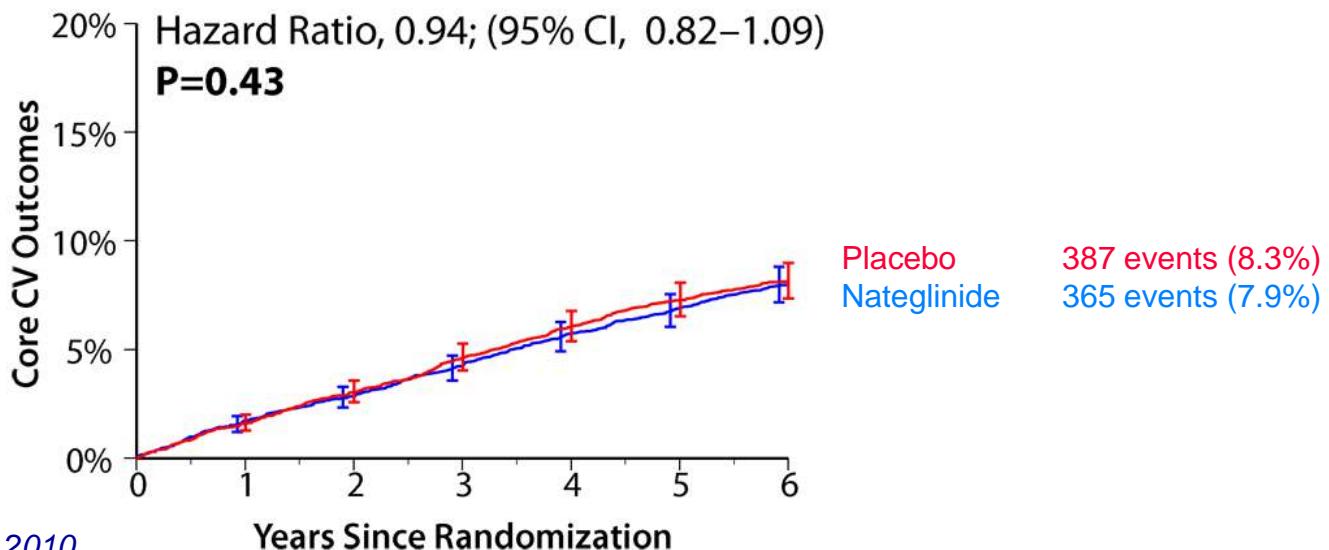
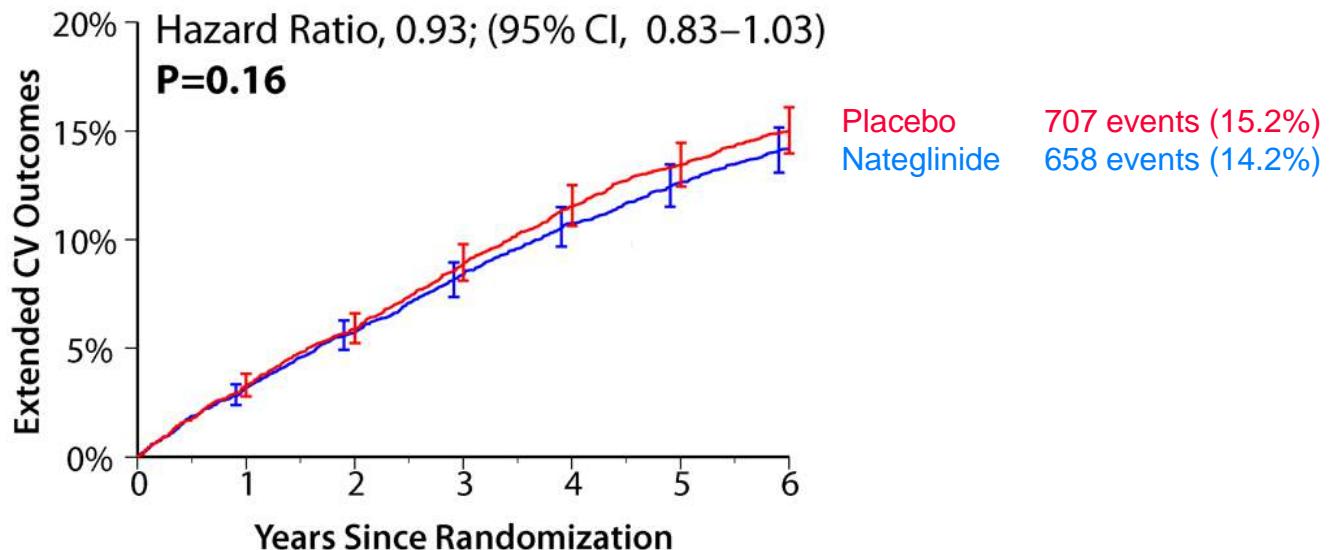
For the NAVIGATOR Study Group

# Diyabet insidansi



\*Not significant after adjustment for multiple testing

# KV Sonlanım Noktaları



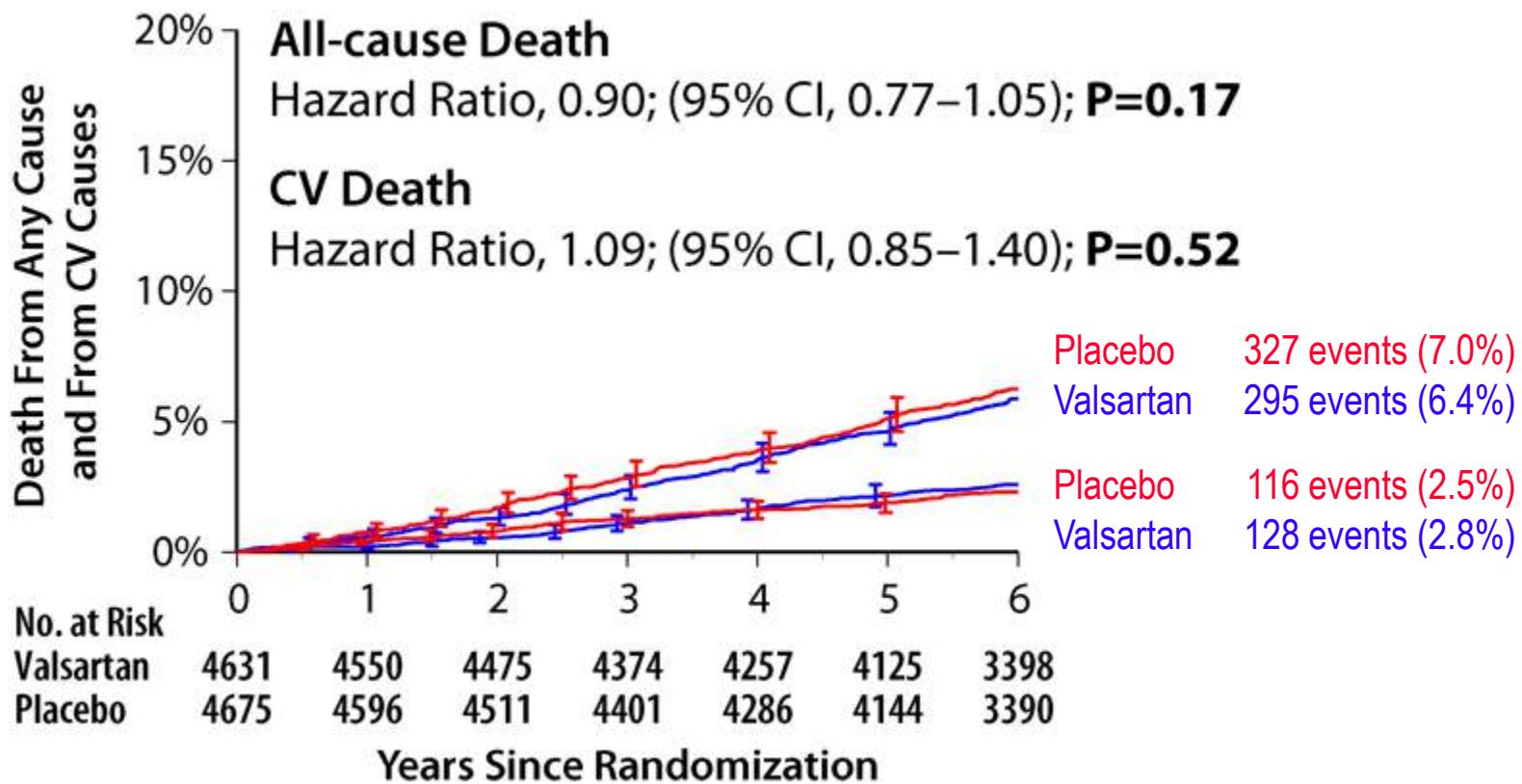
# Hipoglisemi\*

	Nateglinid n=4645	Plasebo n=4661	P Value
Tüm, n (%)	911 (19.6)	527 (11.3)	<0.001
Hafif (maximum severity)	676	411	
Orta (maximum severity)	214	104	
Ağır (maximum severity)	21	12	
Advers Olaylar Nedeniyle İlaç Bırakma, n (%)	520 (11.2)	485 (10.4)	0.23

\*Includes MedDRA preferred terms: hypoglycemia and hypoglycemic seizure

*Adverse events otherwise did not differ between treatment groups*

# KV & Total Mortalite



# Nateglinide Sonuçlar

Glukoz tolerans bozukluğu + KV hastalık veya risk faktörü olanlarda Nateglinid

- DM insidansını azaltmadı  
(median takip 5 yıl)
- Ko-primer KV sonlanımları azaltmadı

# Diyabet İlaçlarının Metabolik ve Eşlik Eden Sorunlar Üzerine Etkileri

	MET	DPP4-İ	GLP-1A	SU	GLN	PİO	AGİ	İNS
PPG	-	--	--/-	--	--	-	--	--/-
APG	--	-	-	--	-	--	N	--/-
KB	N/-	N	-	N	N	-	N	N
HL/DL	-/-	N	N	-/N	-/N	N/-	N/-	-/-
NAYKH	-	N	-	N	N	--	N	N
HİPOG	N	N	N	++	+	N	N	++/+**
GİS YE	++	N	++	N	N	N	++	N
KBY	Orta !!	Doz düşür	Orta !!	Orta !!	N	Hafif !	N	Doz ayarı
KCY/LA	Ağır KE	N	N	Orta !!	Orta !!	Orta !!	N	N
KKY/KVH	Ağır KE	N	N	Orta !!	N	Ağır KE	N	N (+ PİO)
KİLO	N/-	N	--	+/+	+	++	N	+/+
KIRIK	N	N	N	N	N	++	N	N
İLAÇ ETK	N	N	N	++	++	N	N	N
MALİYET	---	++	+++	---	+	++	+	-

MET: Metformin, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 agonistleri, SU: Sulfonilüreler, GLN: Glinidler, PİO: Pioglitzazon, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri, INS: İnsülinler, PPG: Postprandiyal plazma glukoz, APG: Açlık plazma glukoz, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DL: Dislipidemi, NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, HİPOG: Hipoglisemi, GİS YE: Gastrointestinal sistem yan etkileri, KB: Kan basıncı, KBY: Kronik böbrek yetersizliği, KCY: Karaciğer yetersizliği, LA: Laktik asidoz, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KİLO: Kiloya etkisi, KIRIK: Kırık riski, İLAÇ ETK: İlaç etkileşimi.

-: Hafif, --: Orta, ---: Ciddi derecede azaltır/maliyet düşük; +: Hafif, ++: Orta, +++: Ciddi derecede artırır/maliyet yüksek; N: Nötr, !!: Dikkat, !!!: Çok dikkat, KE: Kontrendike.

# IDF Treatment Algorithm for People with Type 2 Diabetes



## Lifestyle measures

Then, at each step, if not to target (generally HbA<sub>1c</sub> < 7.0%)

### Consider first line

Metformin

Sulfonylurea  
or  
 $\alpha$ -Glucosidase inhibitor

### Consider second line

Sulfonylurea

Metformin  
(if not first line)

$\alpha$ -Glucosidase inhibitor or  
DPP-4 inhibitor or  
Thiazolidinedione

### Consider third line

Basal insulin  
or  
Pre-mix insulin

$\alpha$ -Glucosidase inhibitor or  
DPP-4 inhibitor or  
Thiazolidinedione

GLP-1 agonist

### Consider fourth line

Basal +  
meal-time  
insulin

Basal insulin, or  
Pre-mix insulin  
(later basal + meal-time)

- = usual approach
- = alternative approach

Güncellenmiş IDF Kılavuzu: Tip 2 Diyabette Tedavi Algoritmi  
<http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012>

Yeni  
Başlangıçlı  
Diyabet  
HbA1C

Hedef  
HbA1C  
> 7.5 >

## TİP 2 DİYABET TEDAVİ ALGORİTMASI

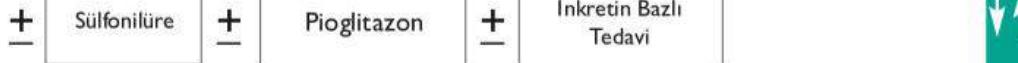
### 6.5 I. BASAMAK

Yaşam Şekli ve  
Değişikliği veya Metformin



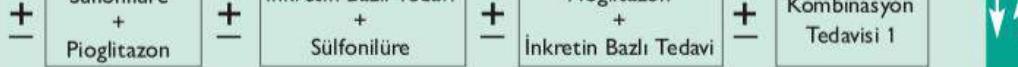
### II. BASAMAK

Yaşam Şekli  
Değişikliği ve Metformin



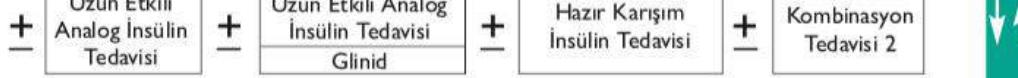
### III. BASAMAK

Yaşam Şekli  
Değişikliği ve Metformin



### IV. BASAMAK

Yaşam Şekli  
Değişikliği ve Metformin



### V. BASAMAK

Yaşam Şekli  
Değişikliği ve Metformin



- Acarbose tüm basamaklarda kullanılabilir.
- En fazla 3 aylık tedaviye rağmen HbA1C %7.5'un üstünde ise bir sonraki basamağa geçmelidir.
- Yeni başlangıçlı Tip2 diyabette glisemi regülasyonu sağlandıktan sonra dinamik izlem sürdürülmeli, gerekirse tekrar bir önceki basamağa dönülecek ilaçlar ve dozları azaltılmalıdır.
- Kombinasyon Tedavisi - 1: Seçilmiş vakalarda Sülfonilüre + İnkretin Bazlı Tedavi ve Pioglitazon ünülü kombinasyonu yapılabilir.
- Kombinasyon Tedavisi - 2: Seçilmiş vakalarda insülinle birlikte diğer oral antidiyabetik kombinasyonu yapılabilir.

# ADA 2015

**Mono-therapy**

- Efficacy\*
- Hypo risk
- Weight
- Side effects
- Costs\*

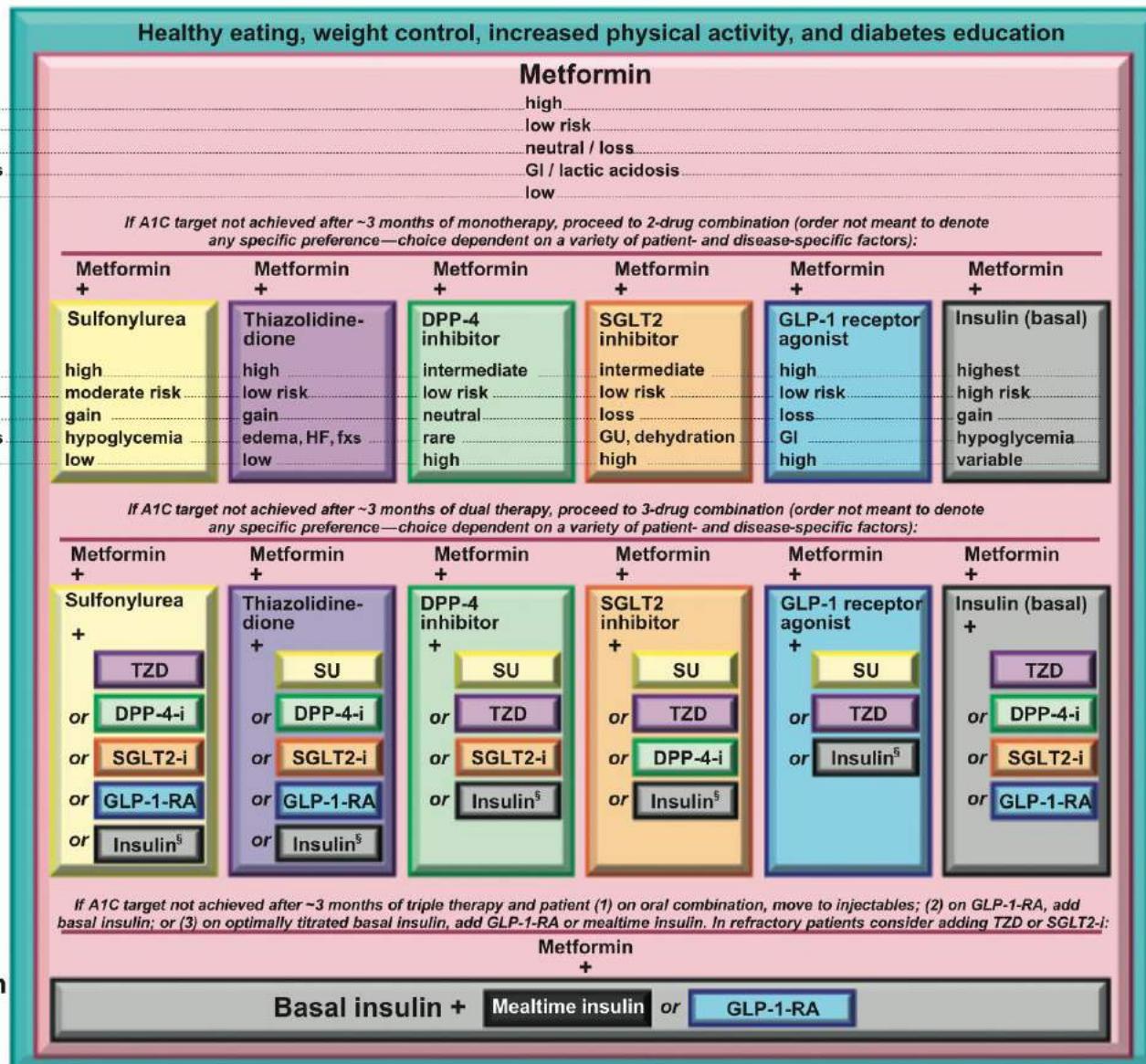


**Dual therapy<sup>†</sup>**

- Efficacy\*
- Hypo risk
- Weight
- Side effects
- Costs\*



**Triple therapy**



# TEMD TİP 2 DİYABETTE TEDAVİ ALGORİTMASI-2013

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ (Sağlıklı beslenme, Fiziksel aktivite artışı, Kilo kontrolü)  
A1C HEDEFİ\*: Düşük riskli ise ≤%6.5, Yüksek riskli ise BİREYSEL

A1C <%8

A1C = %8 - 10

A1C >%10

## MONOTERAPİ

MET\*\*

A1C >Hedef

## İKİLİ KOMBİNASYON

MET  
(+)

- DPP4-i
- SU/GLN
- İNSÜLİN\*\*\*
- PiO
- GLP-1A
- AGİ

A1C >Hedef

## ÜÇLÜ KOMBİNASYON

MET  
(+)  
II. İlaç  
(+)

- DPP4-i
- SU/GLN
- İNSÜLİN\*\*\*
- PiO
- GLP-1A
- AGİ

A1C >Hedef

## İNSÜLİN

BAZAL

BİFAZİK

MET  
(+)

BAZAL-BOLÜS

POMPA

# Hiperglisemiye Hasta-Merkezli Yaklaşım



# Hiperglisemi Tedavisinde Düşünülmesi Gereken Faktörler





**“Teşekkür Ederim”**