



İnkretin Bazlı Tedavi

Dr. Banu Mesci

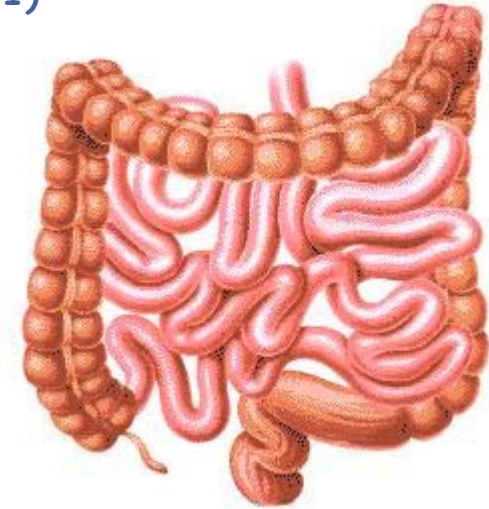
İNKRETİNLER

Oral glukoz alınmasına karşı oluşan insülin cevabının **yaklaşık 2/3'si**, barsak kaynaklı inkretin hormonlarının etkileriyle ortaya çıkmaktadır.

İNKRETİNLER

GIP (glukoza bağımlı insülinotropik hormon))

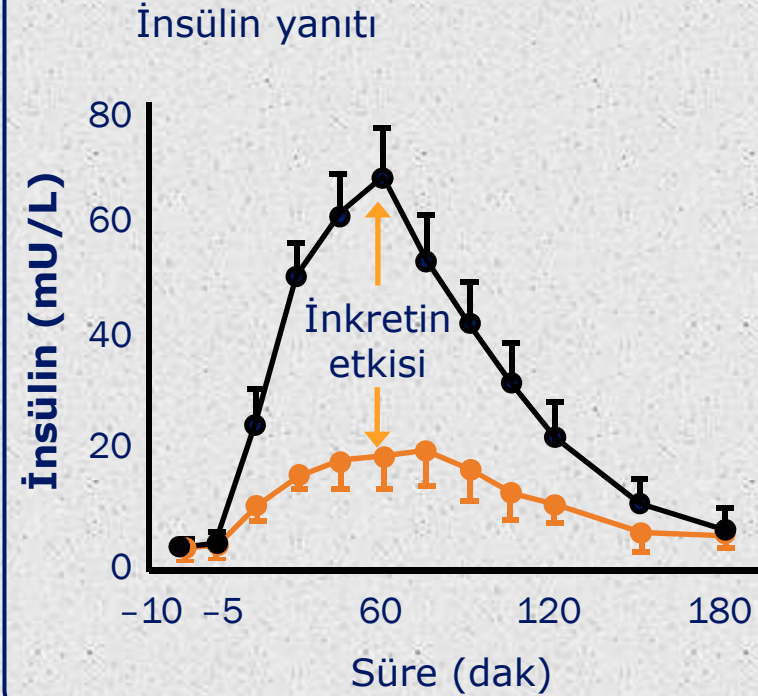
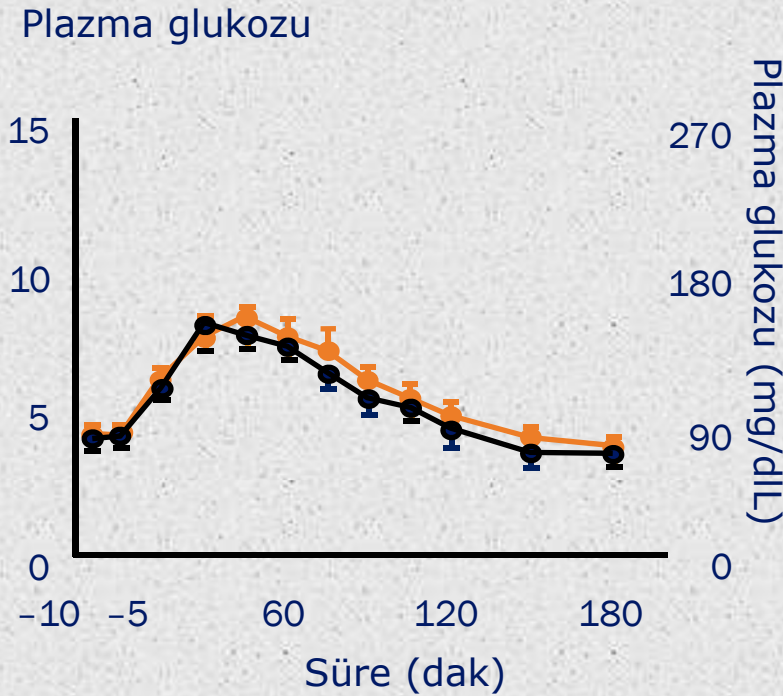
GLP-1 (glukagon benzeri peptit 1)



İnkretin etkili insülin yanıtı

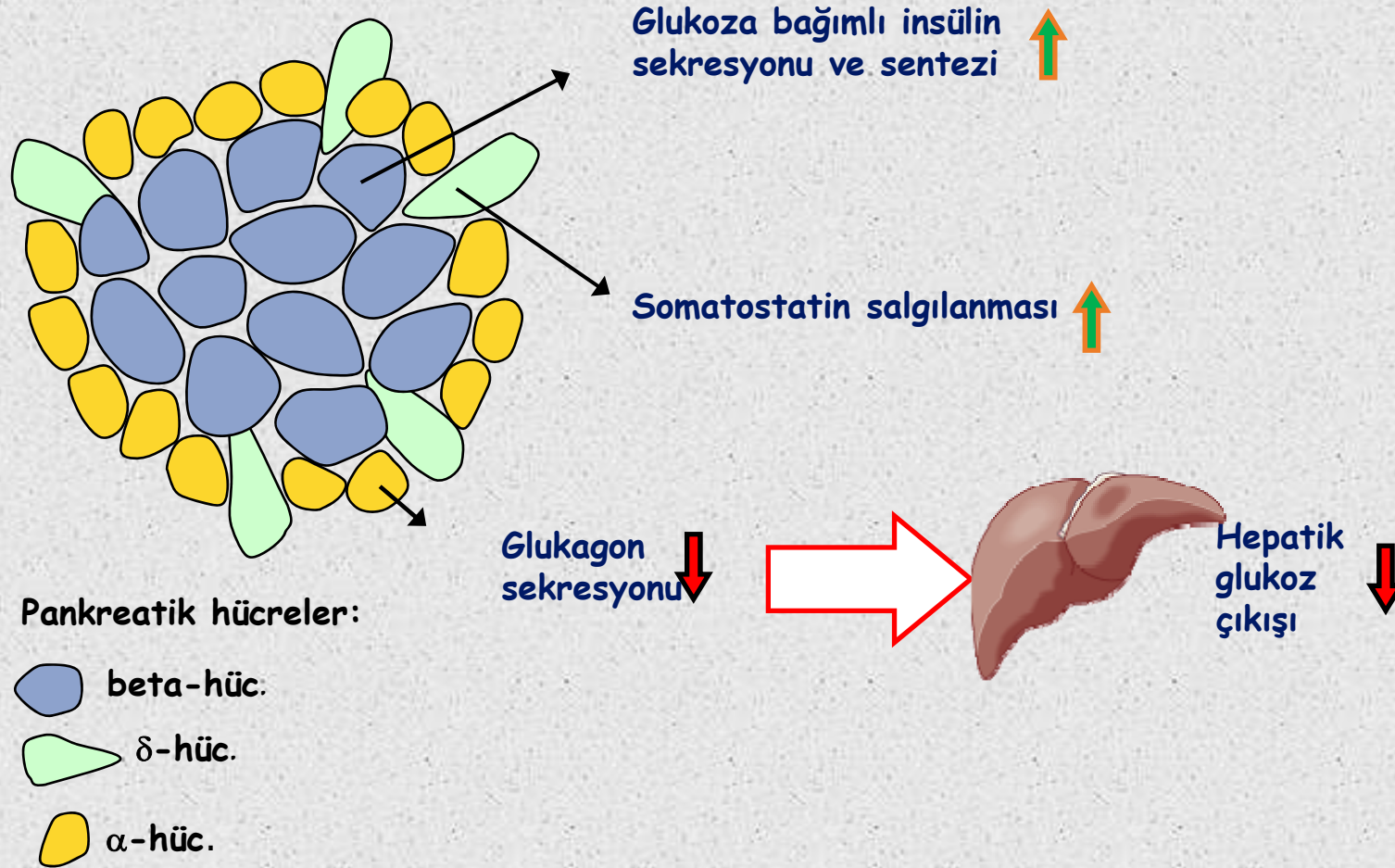
- Oral glukoz yükü (50 g)
- İV glukoz infüzyonu

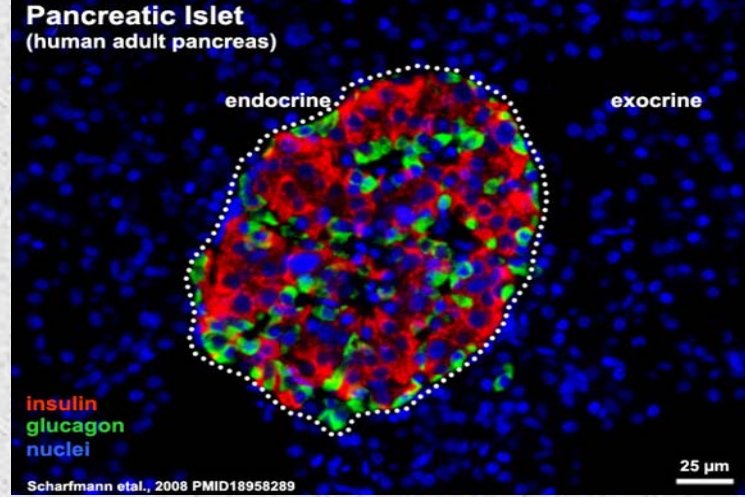
Plazma glukozu (mmol/L)



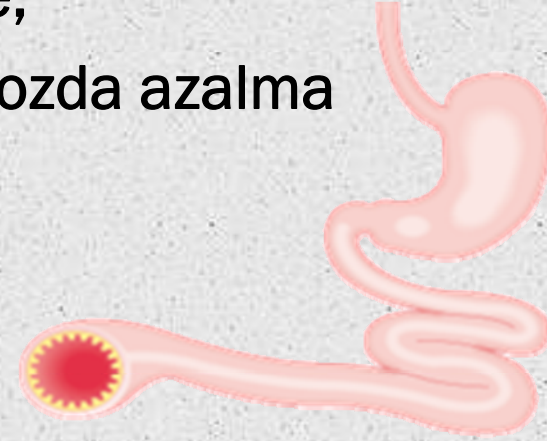
- İnsülin yanıtı, benzer plazma glukozu konsantrasyonuna rağmen İV glukozla kıyasla oral glukozun ardından daha fazladır.

GLP-1'in pankreatik etkileri



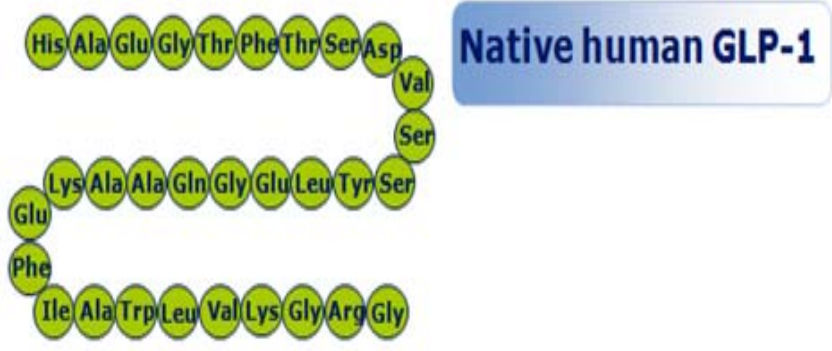


Öğrenme, nöroproteksyon,
gastrik boşalmanda azalma,
Kardiak fonk.siyonlarda iyilesme,
Pankreas proliferasyonu , apopitozda azalma



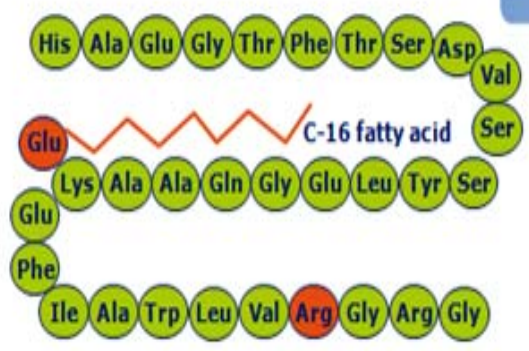
GILA MONSTER





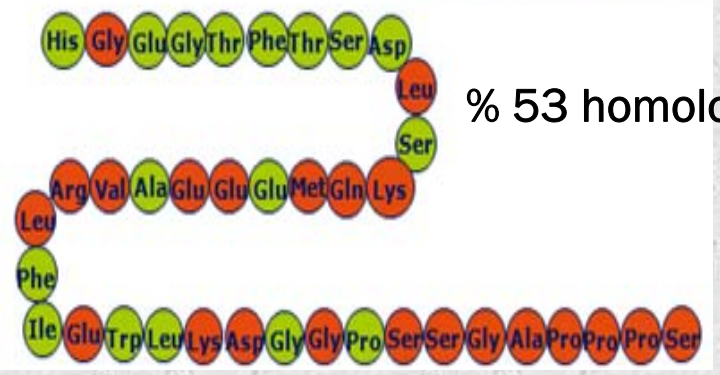
Liraglutide

% 97 homoloji



Exenatide

% 53 homoloji



GLP-1 Yan etkileri

- o Bulantı
- o Diyare
- o Başağrısı
- o Akut pankreatit?
- o Tiroid meduller Ca?

14.03.2013 tarihli FDA raporu

- o İncretin ajanlara bağlı (tüm DPP-4 ve GLP-1 analoglarını kapsayan) artmış pankreatit riski, prekanseröz değişiklikler, pankreatik kanal metaplazisinden sözetti
- o Konsensus sağlanamadı
- o Pankreatitis, Diabetes, Pancreatic cancer workshopunda görüşölmek üzere ertelendi.

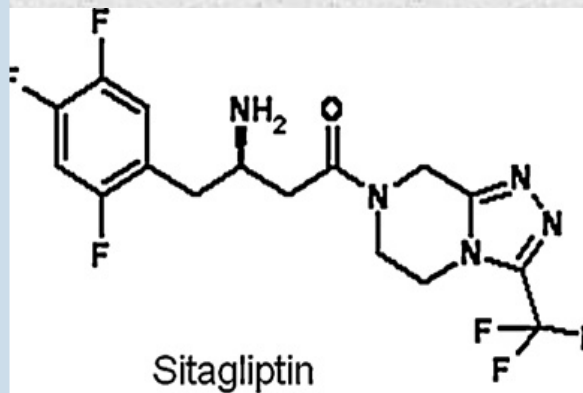
Pankreatitis, Diabetes, Pancreatic cancer workshop

- o Pankreatik duktal adenokarsinom;
- o Aile öyküsü,
- o Sigara,
- o Obezite,
- o Kronik pankreatit ve
- o Diabetes mellitus ile ilişkili

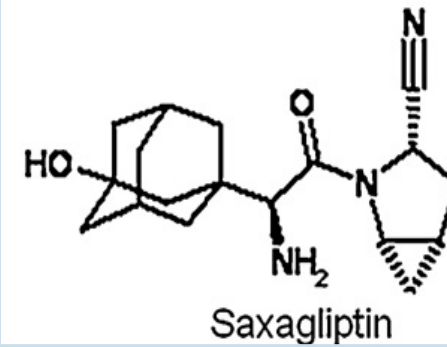
13.06.2011 tarihli FDA kararı (Liraglutide için)

- o Hayvan çalışmalarında doz ve süre ile bağımlı tiroid c cell tm artmıştır
- o Meduller tiroid kanserinin insandaki sıklığı bilinmiyor
- o Pankreatit riski daha fazla
- o **Recommendation**
- o Tiroid nodülü olan kişiler daha ileri değerlendirme için endokrinoloğa gönderilmeli
- o Sirta yayılan ağrısı ve kusması olanlar pankreatik açıdan izlenmeli

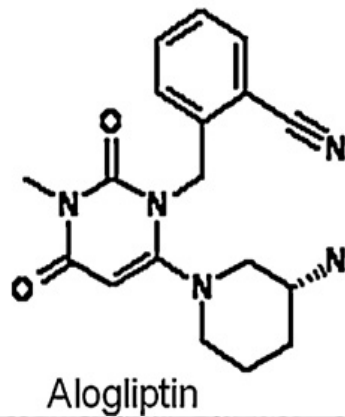
DPP-4 inhibitörleri



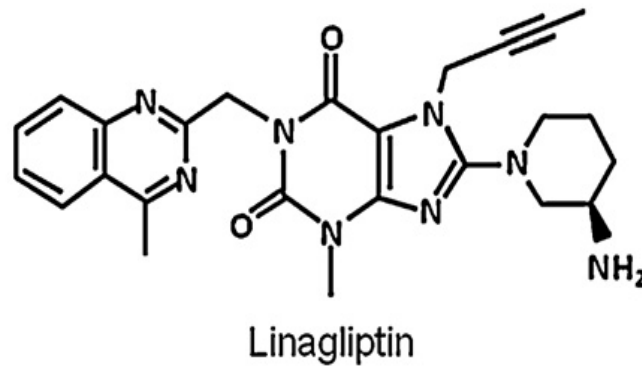
Sitagliptin



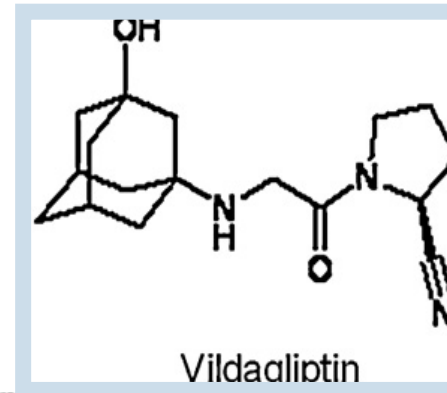
Saxagliptin



Alogliptin

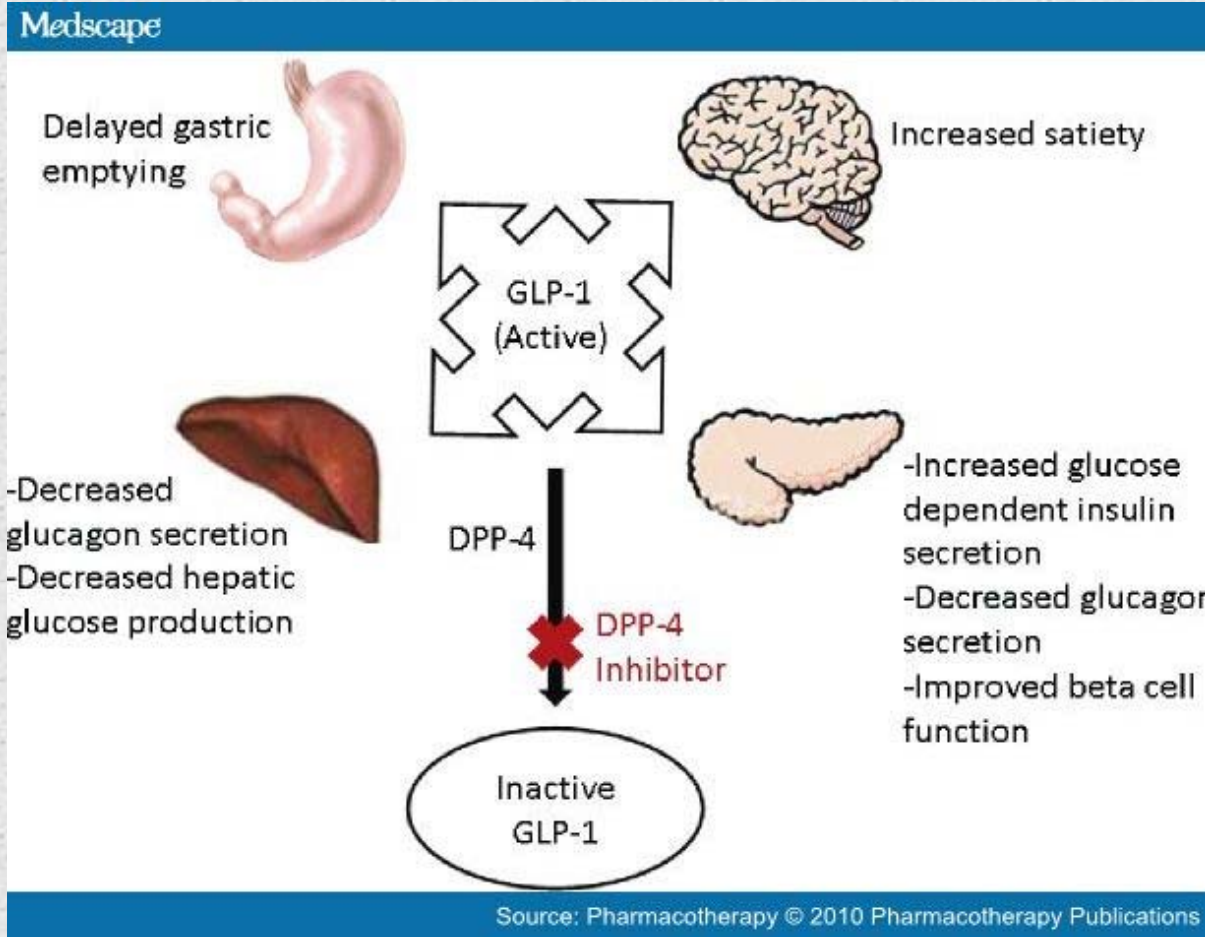


Linagliptin



Vildagliptin

DPP-4 etkisi



DPP-4 İnhibisyonu Aktif İncretinlerin Konsantrasyonlarını Yükseltir¹⁻⁴



DPP-4=dipeptidil peptidaz-4; GIP=glukoza bağımlı insülinotropik peptid; GLP-1=glukagon benzeri peptid-1.

*Incretin hormonları (GLP-1 ve GIP) gün boyunca barsaktan salınırlar ve öğünden sonra düzeyleri yükselir.

1. Kletter TJ et al. *Endocrin Rev.* 1999;20(5):875-913. 2. Ahren B. *Curr Diab Rep.* 2003;3(5):365-372. 3. Drucker DJ. *Diabetes Care.* 2003;26(10):2929-2940. 4. Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18(5):430-441.

DPP-4 inhibitörlerinin Yan etkileri

- o Başağrısı
- o Nazofarenjit
- o Üst solunum yolu enfeksiyonu

- o Akut pankreatit?

- o Allerjik reaksiyon
- o Anjioödem

DPP-4 kullanımında özellikler ve farklar

	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin
Eliminasyon ve Metabolizma	Böbrek (Çoğu değişmeden%87 oranında)	Karaciğerde inaktif metabolitine metabolize olur, %85 metaboliti böbrekle atılır.	%70-80 Karaciğerden CYP enzim sistemi ile aktif metabolitin çoğu böbrekten atılır.
Karaciğer Fonksiyon Testi takibi	Gerekmez	Başlangıçta, ilk yılda her 3 ayda bir, sonrasında düzenli olarak	Gerekmez
Kalp Yetersizliğinde Kullanım	Kullanılabilir	NYHA Sınıf I ve II'de dikkatli kullanım, III ve IV'te kullanımı önerilmemektedir	Deneyim sınırlıdır
Cilt Toksisitesi	Yok	Var	Var

Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Treated With Exenatide or Sitagliptin

A retrospective observational pharmacy claims analysis

n=786,656

Nondiyabetik kontrol grubu , 1.9

Diyabetik kontrol grubu, 5.6,

Exenatide grubu 5.7

Sitagliptin grubu 5.6 vaka

Diabetes Care November 2010 vol. 33 no. 11 2349-2354

DPP-4 inhibitör ilaçların amilaz lipaz ilişkisi

	Amilaz>100U/L	Amilaz28-100U/L(normal)
Sağlıklı	3	57
DM,dpp4 yok	26	112
DM,dpp4 var	11	62
		P>0.05

	Lipaz>57U/L	Lipaz0-57U/L
Sağlıklı	1	57
DM,dpp4 yok	14	111
DM,dpp4 var	10	57
		p>0.05

Diđer Durumlar

- o Bۆbrek yetersizliği: $GFR < 30$ ise exenatide den kağın , DPP-4 doz ayarlı.
- o Karaciğer yetersizliği: Vildagliptin ۆnerilmiyor. Sitagliptin ciddi yetersizlikte dikkatli kullanılmalı
- o Hamilelik: İnkretin bazlı terapi ۆnerilmiyor
- o Süt verme: İnkretin bazlı terapi ۆnerilmiyor

EMA: Incretin based therapies

	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Linagliptin	Liraglutide	Exenatide BID/QW
Administr.	1 x daily po. 100 mg	2 x daily** po. 50 mg	1 x daily po. 2.5 - 5 mg	1 x daily po. 5 mg	1 x daily sc 1.2-1.8 mg, Titration	BID: 2 x daily, sc 5-10 ug, Titration QW: 2mg QW
Mono-	Yes*	Yes	No	Yes***	No	No/No
Add to Met	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes/Yes
Add to SU	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes/Yes
Add-to TZD	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes/Yes
Triple with Met +SU:	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes/Yes
Triple with Met + TZD	Yes	No	No	No	Yes	Yes/Yes
Add-to insulin	Yes	No	Yes	No	No	Yes / No
Use in patients with GFR lower than 50ml/min	Yes (50 or 25 mg OD)	Yes (50mg OD) HD:caution	Yes (2.5mg OD) HD: not recommend	Yes	No	Yes: 50-30 ml/min / No
						lower GFR/HD: no

EMA = European Medicines Agency; HD: Hemodialysis
 *Contraindications or intolerance to metformin; *** When metformin is inappropriate due to intolerance, or
 contraindicated due to renal impairment; ** 2 x daily, reduce dose with SU

Met= Metformin po = per os
 SU= Sulphonylurea sc = subcutaneous
 TZD= Glitazones;

References: EU SPCs Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Liraglutide, Exenatide; January 2012



S. Ö 46 yaşında,
ev hanımı

Şikayeti: Kan şekerinin kontrol edilememesi, Kilo artışı (6 ayda 8 kilo)

Hikayesi:

- o 6 ay önce check up amaçlı aile sağlığı merkezine gitmiş.
- o Boy: 160 cm Kilo: 76 kg BMI: 29,68 imiş.
- o Yapılan tetkiklerinde Hba1c= %6.5 gelmesi üzerine gliklazid 30 mg 1x1 başlanmış

Şu an gliklazid 30 mg 1x3 kullanmakta

Fizik muayene: Boy: 160 cm Kilo: 84 kg BMI: 32,81 kg/m²

Lab: AKŞ: 216 mg/dl , Hba1c= %8.5

SU stoplandı .DPP-4+ Metformin verildi.

1 sene sonra AKŞ: 132 mg/dl Hba1c: 7 kilo: 80 kg

SUÇLU; DEFANSİF ATIŞTIRMALAR



ROADMAP FOR ORAL ANTIDIABETIC THERAPY WHEN SULFONYLUREA-METFORMIN COMBINATION FAILED
Mesci B, Tekin M, Oguz A et al.

SU+METF ile kötü glisemik kontrolde 60 hastada;

Grup A Sitagliptin-metformin (n=30)	Grup B SU doz artışı ve/ve ya pioglitazon eklenmesi (n=30)
<ul style="list-style-type: none">• Hba1C : -%1.3• Kilo: - 4.98 kg• Bel Ç: - 3.9 cm	<ul style="list-style-type: none">• -% 0.6• +1.75 kg• +2.6 cm <p>p=0.04 p<0.0001 p<0.0001</p>

A. Ő., 45 yaşında, Memur

Şikayeti: Bulanık görme

Hikayesi: Gz polikliniğinde gzlk verilirken kan Őekerine de bakılması önerilmiŐ.

Son 1 yılda 15 kg almıŐ.

SoygeçmiŐ: Anne tip 2 dm

Fizik muayene: Dođal

Lab: AKŞ: 291
Hba1C: %11
Boy: 176 cm
Kilo: 83 kg
Bel çevresi: 92 cm
c peptid : 2,3

Metformin+DPP-4 baŐlandı



TAKİP SONUÇLARI

	16.11. 2011	05.01. 2012	19.02. 2012	12.04. 2012	30.05. 2012	27.07. 2012
AKŞ (mg/dl)	291	89	83	83	82	108
Hba1C (%)	11	7.7	6.1	5.7	5.7	5.7
Kilo (kg)	83	70.5	72.3		70.6	69.9
B.Ç (cm)	92	90	86		86	86

81 Y, Kadın hasta, Avukat

- o **Şikayeti:** 20 senedir diyabetik, kan şekeri regüle olmadığı için başvurdu.
- o Metformin 1000,
- o Glimepid 3X1 mg
- o Pioglitazone 30mg kullanmakta

- o BÇ: 124 cm BMI:46
- o AKŞ: 214 mg /dl HbA1C: %8.6

- o Exenetide 5 mg 1x1 eklenmiş

- o **4 ay sonra:** AKŞ: 176 Hba1c: %7,6

GLP-1 BAŐLAMA KRİTERLERİ (RAPORDA BELİRTİLMESİ GEREKEN AÇIKLAMALAR)

- o Met ve/ve ya SÜ'lerin maksimum tolere edilebilir dozlarında yeterli glisemik kontrol sağlanamamıştır
- o VKI>35 kg/m²
- o Akut pankreatit geçirme öyküsü yoktur



Hb1c düşürme beklentisi

- o Metformin %1-2
- o **DPP-4** **%0,5-0,8**
- o Glitazon %0.5-1.4
- o SÜ %1-2
- o **GLP-1** **%0,5-1**
- o İnsülin limitsiz
- o **Yaşam tarzı** **%1-3**

Initial drug monotherapy

Efficacy (↓ HbA1c)
 Hypoglycemia
 Weight
 Side effects
 Costs

Two drug combinations*

Efficacy (↓ HbA1c)
 Hypoglycemia
 Weight
 Major side effect(s)
 Costs

Three drug combinations

More complex insulin strategies

