

Antidiyabetik İlaçların Güvenlilik ve Yan Etki Profilleri

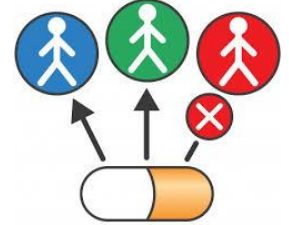


9. Dahiliye Klinikleri Buluşması

Prof.Dr. Oğuzhan DEYNELİ

Koç Üniversitesi Tıp Fak.

Endokrinoloji ve Metab. Hast. Bölümü



KOÇ ÜNİVERSİTESİ
HASTANESİ

T2 DM Patofizyoloji

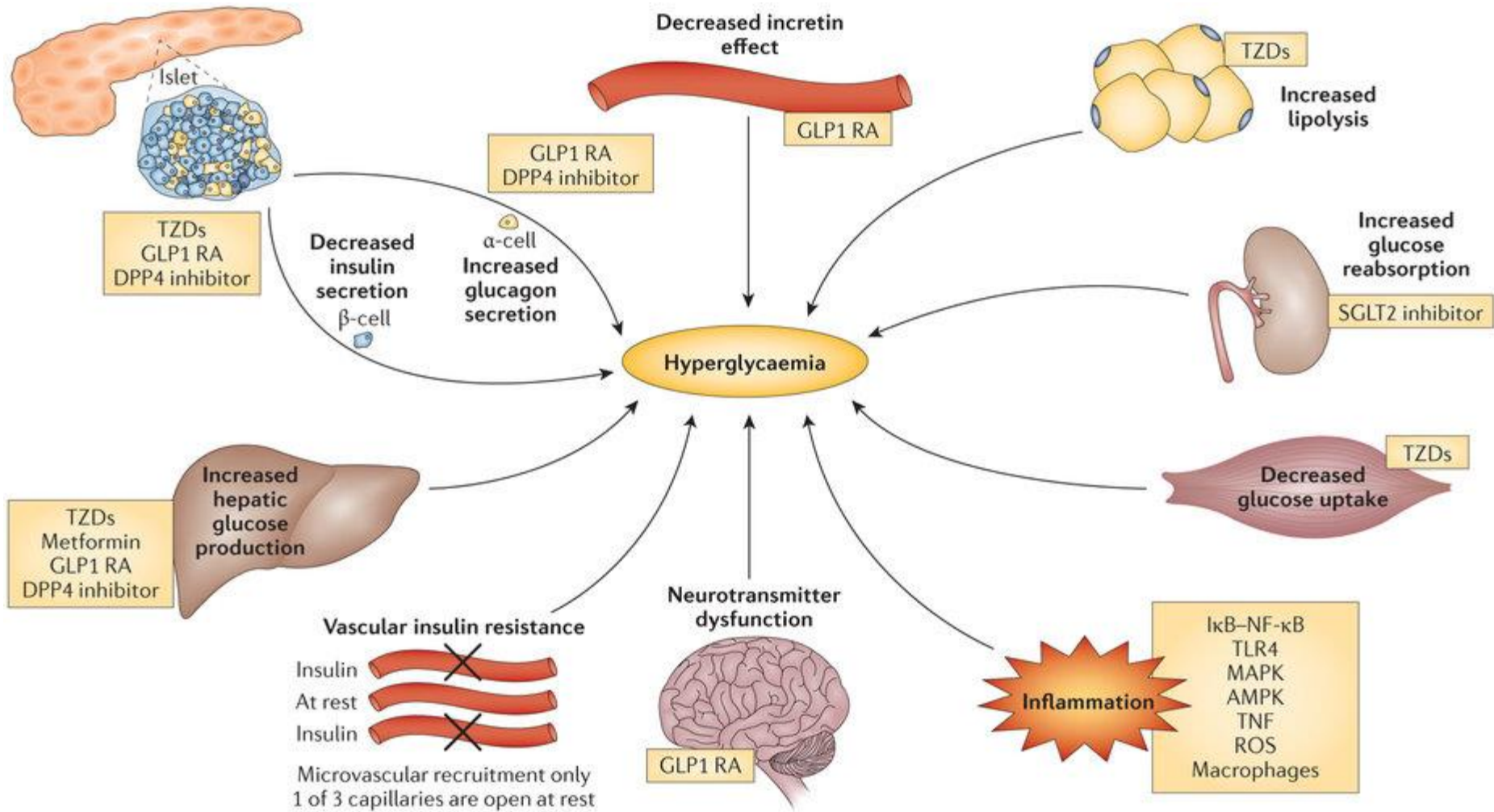


İnsülin
Direnci

Göreceli İnsülin Eksikliği

Pre-DM ve T2 DM

Tip 2 DM'da Hipergliseminin Uğursuz Sekizlisi

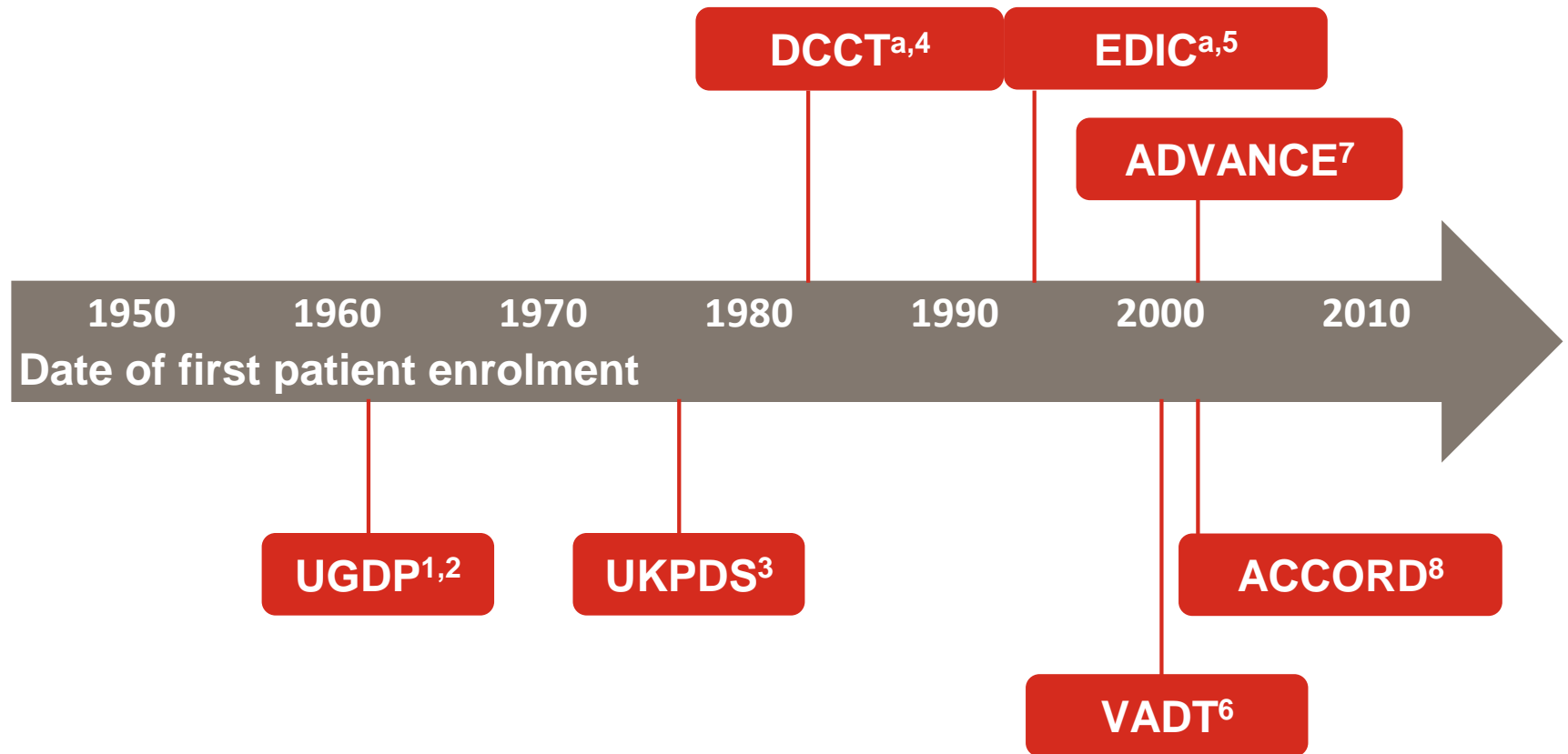


- Sayıları giderek artan «Eski» ve «Yeni» OAD ilaç mevcut
- Farklı etki mekanizmasına sahipler, farklı glisemik ve ekstra-glisemik etkileri mevcut.
- Özellikle 2005 sonrası inkretin bazlı tedaviler ve ardından SGLT2'ler ile birlikte heterojen özelliklere sahip diyabetli hastalar için tedavi seçenekleri arttı.

Antidiyabetiklerin Tarihçesi



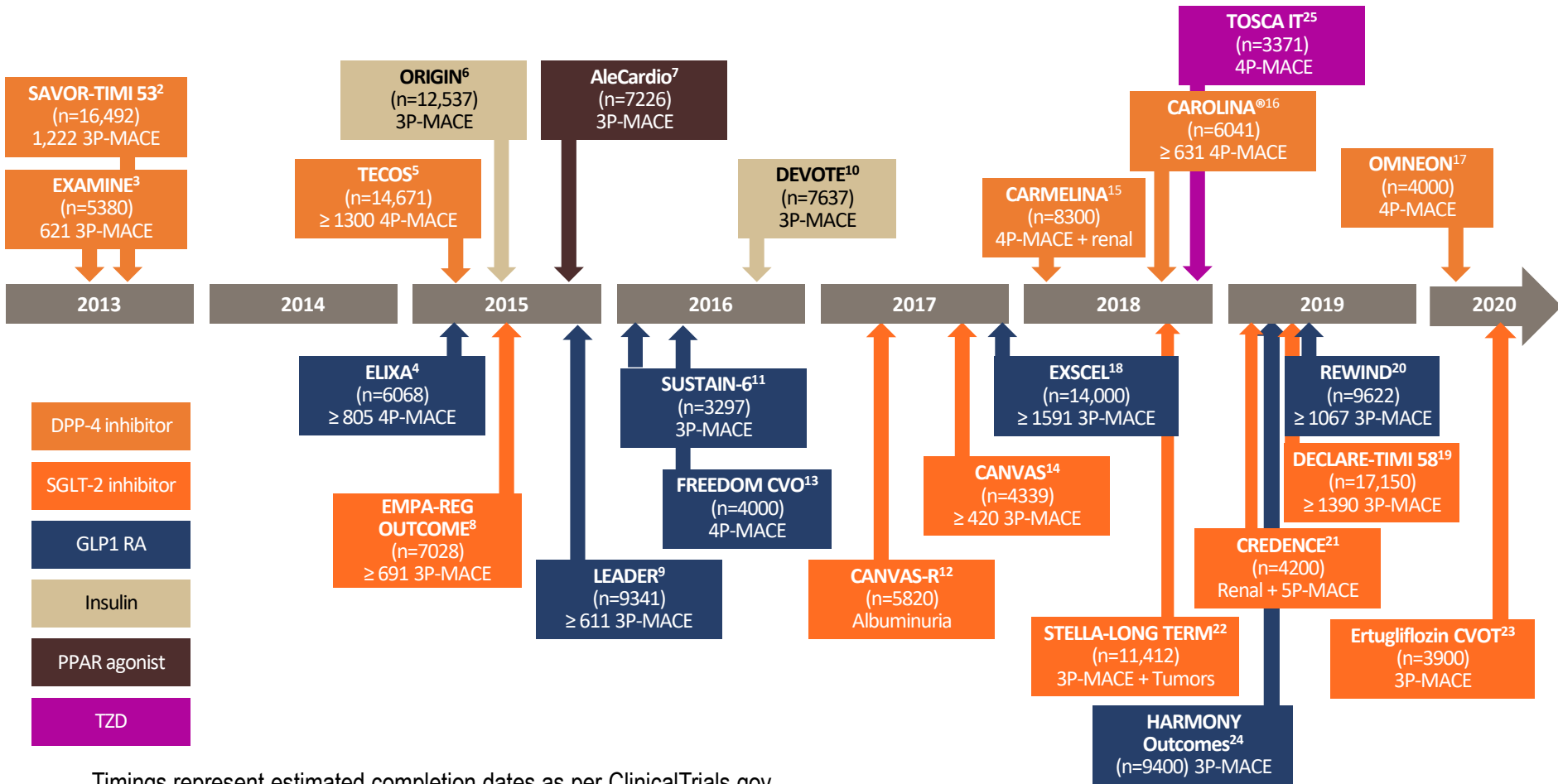
Major tarihi KV Sonlanım Çalışmaları: İntensif vs. Konvansiyonel Glisemik Kontrol



^aDCCT/EDIC study included patients with T1DM; all other studies included patients with T2DM

1. Meinert et al. *Diabetes* 1970;19(Suppl):789-830
2. Schwartz TB and Meinert CL. *Perspect Biol Med* 2004;47(4):564-74
3. UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837-53 (updated 354:602)
4. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86
5. EDIC. *Diabetes Care* 1999;22:99-111
6. Duckworth et al. *N Engl J Med* 2009;360:129-39
7. ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72
8. ACCORD. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59

Glukoz düşürücü ilaçların kardiyovasküler sonlanım çalışmaları



Timings represent estimated completion dates as per ClinicalTrials.gov

- | | | | | |
|---------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1. Johansen OE. 2015 | 6. ORIGIN. 2012 | 11. NCT01720446 | 16. NCT01243424 | 21. NCT02065791 |
| 2. Scirica BM et al. 2013 | 7. Lincoff AM et al. 2014 | 12. NCT01989754 | 17. NCT01703208 | 22. NCT02479399 |
| 3. White WB et al. 2013 | 8. Zinman B et al. 2015 | 13. NCT01455896 | 18. NCT01144338 | 23. NCT01986881 |
| 4. Pfeffer MA et al. 2015 | 9. Marso SP et al. 2016 | 14. NCT01032629 | 19. NCT01730534 | 24. NCT02465515 |
| 5. Green JB et al. 2015 | 10. NCT01959529 | 15. NCT01897532 | 20. NCT01394952 | 25. NCT00700856 |

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDE ANTİHİPERGLİSEMİK İLAÇ: GENEL YAKLAŞIM

Tedavinin temeli metformin ve kapsamlı yaşam tarzı değişikliğidir (kilo kontrolü ve fiziksel aktiviteyi içerir)

TEDAVİYİ
DÜZENLİ OLARAK
YENİDEN
DEĞERLENDİRİN
VE DÜZENLEYİN
(3-6 AY)

YOK

ASKVH VEYA KBH TANISI VAR

ASKVH VEYA KY TANISI YOK

ASKVH ÖN PLANDA

KY VEYA KBH ÖN PLANDA

İHTİYAÇ HIPOGLİSEMİYİ AZALTMAK İSE

KİLO KAYBI HEDEFLENİYORSA VEYA KİLO ARTIŞI MİNİMİZE EDİLMEK İSTENİYORSA

MALİYET ÖNEMLİ BİR SORUN İSE⁹⁻¹⁰

İKİSİNDEN BİRİ /VEYA

KVH faydası kanıtlanmış GLP-1 RA¹

Eğer eGFR uygunsu² KVH faydası kanıtlanmış SGLT2-i¹

HbA1c hedefte değilse

Daha fazla yoğunlaştırma gerekirse veya hasta artık GLP-1RA ve/veya SGLT-2 i'yi tolere edemiyorsa KV güvenliği kanıtlanmış diğer ajanları seçin:

- KVH faydası kanıtlanmış diğer sınıfı (GLP-1 RA ve/ veya SGLT2-i) eklemeyi değerlendirin
- GLP-1 RA kullanıyorsa DPP4-i
- Bazal insülin⁴
- TZD⁵
- SU⁶

TERCİHEN

Eğer eGFR uygunsu KY'yi ve/veya KBH progresyonunu azalttığı çalışmalar ile gösterilmiş SGLT2-i³

VEYA

SGLT2-i tolere edilmeyorsa veya kontrendike ise veya eGFR uygun değilse KBH faydası kanıtlanmış GLP-1 RA ekleyin¹

HbA1c hedefte değilse

- TZD'den kaçının
- KV güvenliği kanıtlanmış ilaçları seçin:
- KVH faydası kanıtlanmış diğer sınıfı eklemeyi değerlendirin¹
- GLP-1 RA kullanıyorsa DPP4-i (saksagliptin hariç)
- Bazal insülin⁴
- SU⁶

DPP4-i	GLP-1 RA	SGLT2-i ²	TZD
HbA1c hedefte değilse	HbA1c hedefte değilse	HbA1c hedefte değilse	HbA1c hedefte değilse
SGLT2-i ² VEYA TZD	SGLT2-i ² VEYA TZD	GLP-1 RA VEYA DPP4-i VEYA TZD	SGLT2-i ² VEYA DPP4-i VEYA GLP-1 RA
HbA1c hedefte değilse			
Yukarıda ana hatlarıyla belirtildiği şekilde diğer ajanları ekleyerek devam edin			
HbA1c hedefte değilse			
SU ⁶ VEYA Bazal insülin eklemeyi değerlendirin: • Hipoglisemi riski daha düşük olan yeni jenerasyon SU'ları seçin • Hipoglisemi riski daha düşük olan Bazal insülini seçin ⁷			

İKİSİNDEN BİRİ /VEYA

GLP-1 RA (kilo kaybı açısından etkisi iyi olan)⁸

SGLT2-i²

HbA1c hedefte değilse

SGLT2-i²

GLP-1 RA (kilo kaybı açısından etkisi iyi olan)⁸

HbA1c hedefte değilse

Eğer üçlü tedavi gerekirse SGLT2-i veya ve/veya GLP-1 RA tolere edilmiyor veya kontrendike ise kilo aldırma riski en düşük rejimi seçin

TERCİHEN:

- DPP4-i (GLP-1 RA kullanıyorsa)

DPP4-i tolere edilmeyorsa veya kontrendike ise veya hasta zaten GLP-1 RA kullanıyorsa aşağıdakileri dikkatle ekleyin:

- SU • Bazal insülin • TZD

SU⁶

TZD¹⁰

HbA1c hedefte değilse

TZD¹⁰

SU⁶

HbA1c hedefte değilse

İnsülin tedavisi satın alma maliyeti en düşük olan bazal insülin

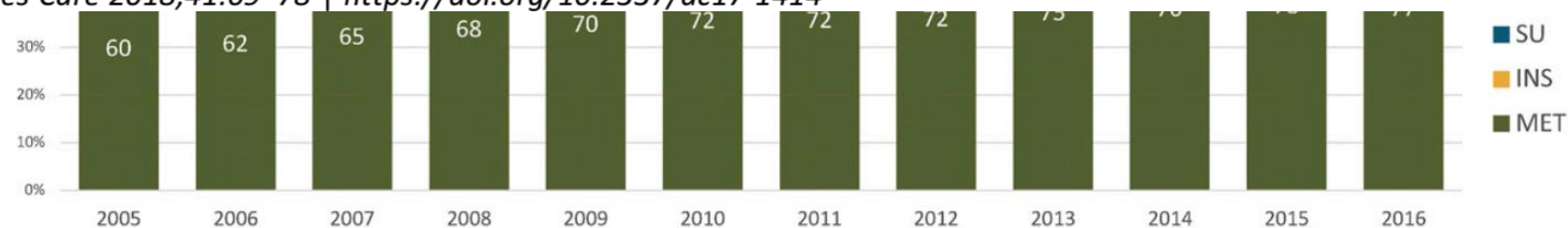
VEYA

Satın alma maliyeti en düşük olan DPP4-i VEYA SGLT2-i değerlendirilir¹⁰

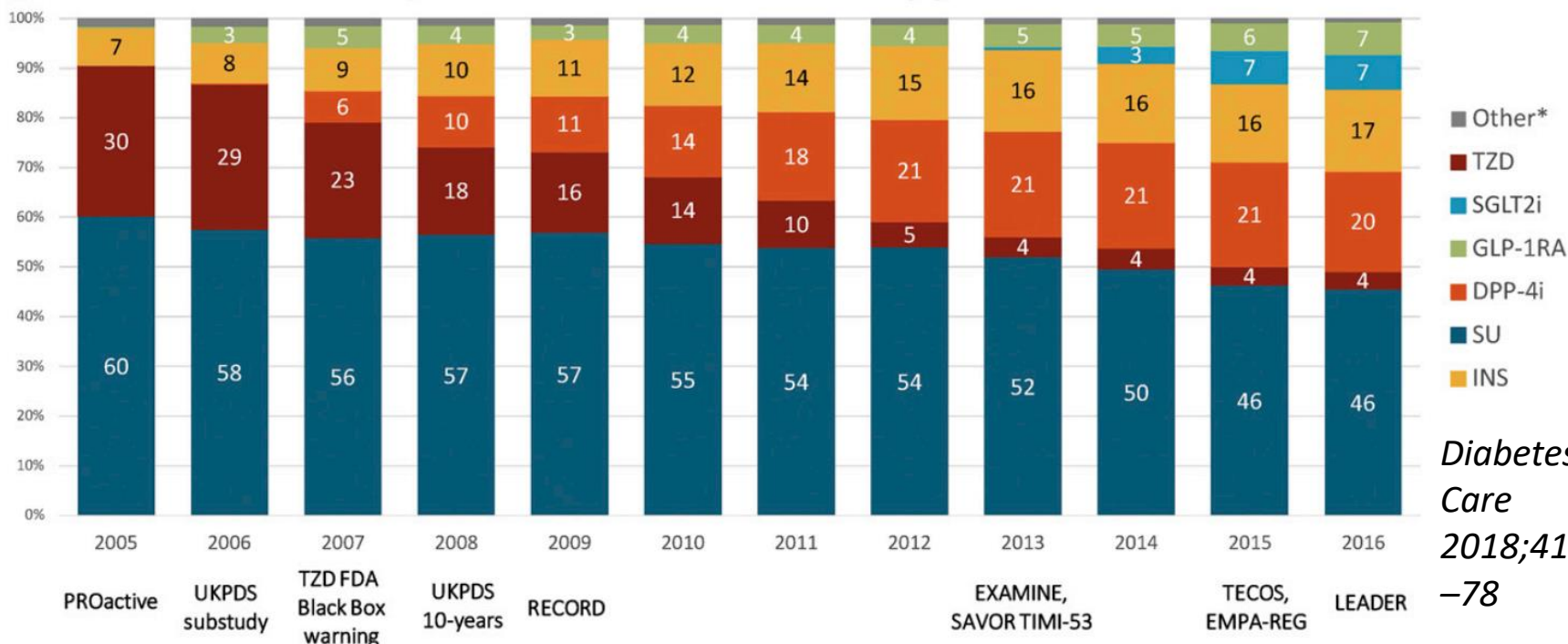
Long-term Trends in Antidiabetes Drug Usage in the U.S.: Real-world Evidence in Patients Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes

Olga Montvida,^{1,2} Jonathan Shaw,³
John J. Atherton,⁴ Frances Stringer,⁵ and
Sanjoy K. Paul^{1,6}

Diabetes Care 2018;41:69–78 | <https://doi.org/10.2337/dc17-1414>



B Proportional share of second ADD by year of initiation



Diabetes Care 2018;41:69–78

	Efficacy	Hypoglycemia	Weight change	CV effects		Cost	Oral/SQ	Renal effects		Additional considerations	
				ASCVD	CHF			Progression of DKD	Dosing/use considerations*		
Metformin	High	No	Neutral (potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicated with eGFR <30 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) Potential for B12 deficiency 	
SGLT-2 inhibitors	Intermediate	No	Loss	Benefit: empagliflozin†, canagliflozin	Benefit: empagliflozin†, canagliflozin	High	Oral	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	<ul style="list-style-type: none"> Renal dose adjustment required (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin) 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Risk of amputation (canagliflozin) Risk of bone fractures (canagliflozin) DKA risk (all agents, rare in T2DM) Genitourinary infections Risk of volume depletion, hypotension ↑LDL cholesterol Risk of Fournier's gangrene 	
GLP-1 RAs	High	No	Loss	Neutral: lixisenatide	Neutral	High	SQ	Benefit: liraglutide	<ul style="list-style-type: none"> Renal dose adjustment required (exenatide, lixisenatide) Caution when initiating or increasing dose due to potential risk of acute kidney injury 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Risk of thyroid C-cell tumors (liraglutide, albiglutide, dulaglutide, exenatide extended release) Gastrointestinal side effects common (nausea, vomiting, diarrhea) Injection site reactions ?Acute pancreatitis risk 	
				Benefit: liraglutide† > semaglutide > exenatide extended release							
DPP-4 inhibitors	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential risk: saxagliptin, alogliptin	High	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Renal dose adjustment required (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin); can be used in renal impairment No dose adjustment required for linagliptin 	<ul style="list-style-type: none"> Potential risk of acute pancreatitis Joint pain 	
Thiazolidinediones	High	No	Gain	Potential benefit: pioglitazone	Increased risk	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> No dose adjustment required Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone) Fluid retention (edema; heart failure) Benefit in NASH Risk of bone fractures Bladder cancer (pioglitazone) ↑LDL cholesterol (rosiglitazone) 	
Sulfonylureas (2nd generation)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Glyburide: not recommended Glipizide and glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Special Warning on increased risk of cardiovascular mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide) 	
Insulin	Human insulin	Highest	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	SQ	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response 	<ul style="list-style-type: none"> Injection site reactions Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs
	High						SQ				

Metformin – Yan etkiler

- Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir)
 - Abdominal kramp
 - Diyare
 - Ağızda metalik tad
 - B-12 vitamin eksikliği (vakaların %16'sında görülür).
Periyodik olarak B-12 vitamin düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Düzeyin düşük olduğu, özellikle nöropati gelişmiş vakalarda B-12 vitamin replasmanı gerekir.
 - Laktik asidoz (insidans <10/100.000 hasta yılı)
 - Uyarı !; Çok miktarda iyotlu kontrast madde kullanılarak anjiyografik inceleme yapılacak diyabet hastalarında, metformin, işlemden 24 saat önce kesilmeli, hasta hidrate edilmeli ve 24 saat sonra serum kreatinin düzeyinin ölçülmesini takiben, sorun yok ise tekrar başlanmalıdır.

Metformin – Kontrendikasyonlar

- İleri KBY'de (eGFR <30 ml/dk ise) kontrendikedir.
 - eGFR 30-45 ml/dk ise başlanmamalı, metformin kullanmakta olan hastalarda ise eGFR bu aralığa düşmüşse metformin dozu yarı yarıya azaltılmalıdır.
- Karaciğer yetersizliği
- Laktik asidoz öyküsü
- Ağır hipoksi, dehidratasyon
- Kronik alkolizm
- KV kollaps, akut miyokard infarktüsü (Mİ)
- Ketonemi ve ketonüri
- Tedaviye dirençli (sınıf 4) konjestif kalp yetersizliği
- Kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- Periferik damar hastalığı
- Major cerrahi girişim
- Gebelik ve emzirme dönemi
 - (gebelikte metformin kullanımına ilişkin çalışmaların sayısı artmakla birlikte, metformin plasentadan geçmekte ve metformin kullanan annelerin çocuklarında uzun döneme ait yeterli veri bulunmamaktadır.
 - Laktasyon döneminde metformin alımından sonra 3-4 saat süre ile bebeğin emzirilmemesi önerilmektedir)
- İleri yaş (>80 yaş)

İNSÜLİN SALGILATICILAR (SEKRETOGOGLAR)

- Hipoglisemi
- Kilo artışı
- Alerji
- Deri döküntüleri
- Alkol flushing (özellikle uzun etki süresi nedeniyle, günümüzde artık pek kullanılmayan Klorpropamid ile görülmektedir)
- Hepatotoksisite
- Hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi)

Sulfonilüreler ile diğer ilaçların etkileşimleri

Hipoglisemi yapanlar	Hiperglisemi yapanlar
<i>Albumine bağlananlar:</i> Aspirin, Fibrat, Trimetoprim	<i>SU metabolizmasını artıranlar:</i> Barbitürat, Rifampin
<i>Kompetitif metabolik inhibitörler:</i> Alkol, H-2 reseptör blokerleri, Antikoagülanlar	<i>SU etkisini antagonize edenler:</i> β -blokerler
<i>Böbrek atılımını inhibe edenler:</i> Probenesid, Allopurinol	<i>İnsülin sekresyon/etkisini bloke edenler:</i> Diüretikler, β -blokerler, Kortikosteroidler, Östrojen, Fenitoin
<i>Kontrregülatuvar antagonistler:</i> β -blokerler, Sempatolitikler	-

Glitazonlar –Yan Etkileri

- Ödem
- Anemi
- Konjestif kalp yetersizliği (özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında)
- Sıvı retansiyonu
- Kilo artışı
- LDL-kolesterol artışı (rosiglitazona daha fazla)
- Transaminazlarda yükselme
- KV olay (fatal ve nonfatal MI) riskinde artış yönünden bu grup ilaçlar halen sorgulanmaktadır. Rosiglitazon'un bazı meta-analizlerde MI riskini artırdığı belirlenmiştir. Bu kuşku nedeniyle rosiglitazon, Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde 2010 yılında kullanımdan kaldırılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bazı ülkelerde ise, seçilmiş vakalarda rosiglitazon kullanımına kontrollü olarak devam edilmektedir.
- Graves oftalmopatisi olan hastalarda, TZD grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir.
- Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artışa ve kemik kitlesinde azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir.
- Gözlemsel çalışmalarda, PIO'nun erkeklerde mesane kanseri riskinde minimal bir artışa neden olduğu ileri sürülmüşse de daha sonra açıklanan çalışmalar bu kaygıları büyük ölçüde gidermiştir. Ancak yine de, aktif mesane kanseri bulunan hastalarda PIO kullanılmaması; mesane kanseri öyküsü bulunan veya kronik hematürisi olan hastalarda ise PIO kullanımına, risk-yarar oranına bakılarak karar verilmesi, mümkünse kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir.

Glitazonlar –Kontrendikasyonlar

- Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2.5 x normal üst sınır) olan vakalar
- New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre konjestif kalp yetersizliği açısından sınıf I-IV'te olan vakalar
- Kronik ileri böbrek yetersizliđinde kontrendike deđildir fakat ödem riski nedeniyle tercih edilmemelidir.
- Gebelik
- Tip 1 diyabetliler
- Maküla ödemi riski bulunan kişiler
- Adolesanlar ve çocuklar

ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN –Yan Etkileri

- Şişkinlik, hazımsızlık, diyare
- Karaciğer enzimlerinde reversibl artış
- Nadiren, demir eksikliği anemisi

ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ –Kontrendikasyonlar

- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Kronik ülserasyon
- Malabsorpsiyon
- Parsiyel barsak obstrüksiyonu
- Siroz
- Gebelik
- Laktasyon
- 18 yaş altı diyabetliler

GLP-1A grubu ilaçların yan etkileri

- Bulantı, kusma (genellikle zamanla hafifler)
- Diyare
- Daha az sıklıkta; konstipasyon, karın ağrısı
- Kalp hızında minimal artış
- Pankreatit, pankreas malignitesi ve safra taşı oluşumu: Bu ilaçların kullanımı sırasında pankreatit ve pankreas neoplazi vakaları, ayrıca liraglutid ile akut komplikasyonlu safra taşı hastalığı bildirilmiştir. Esasen bu hastalıkların, diyabetli hastalarda zaten artmış olması nedeni ile, konu kesinlik kazanmamış olsa da GLP-1A grubu ilaçlar pankreatit yönünden ek izlemeye tabidir. Şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular doğrultusunda akut pankreatit kuşkusu varsa ilaç derhal kesilmelidir.
- Liraglutid ile yapılan deneysel çalışmalarda tiroid bezinde C-hücre hiperplazisi tespit edilmiştir. Her ne kadar bu durumun, kemirgenlere özgü olduğuna dair veriler varsa da GLP-1A grubu ilaçlar medüller tiroid kanseri bakımından ek izleme kapsamına alınmıştır. Şüpheli hastalarda kalsitonin bakılması ve gereğinde ileri tetkik yapılması önerilmektedir.
- Semaglutid ile diyabetik retinopatide kötüleşme bildirilmiştir.

GLP-1A grubu ilaçlar

Kısa etkili GLP-1 analogları

Exenatide

Lixisenatide

Uzun etkili GLP-1 analogları

Albiglutide

Dulaglutide

Exenatide-LAR

Liraglutide

Semaglutide

GLP-1A grubu ilaçlara kontrendikasyonlar

- Pankreatit öyküsü
- Aşırı gastrointestinal hastalık (gastroparezi, yakın zamanda kolelityaz ya da safra yolları hastalığı veya ileri derecede gastroözefagiyal reflü hastalığı vb.)
- Ailesinde veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi (MEN tip 2) sendromu
- Gebelik ve laktasyon

DİPEPTİDİL PEPTİDAZ 4 İNHİBİTÖRLERİ'nin (DPP4-İ, GLİPTİNLER) yan etkileri

- Üst solunum yolu infeksiyonu benzeri yakınmalar, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı
- Eklem ağrıları
- Baş ağrısı
- Nadiren pankreatit, büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı
- Şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular
- doğrultusunda akut pankreatit düşündüren bulgular saptandığı takdirde ilaç hemen kesilmelidir.

DİPEPTİDİL PEPTİDAZ 4 İNHİBİTÖRLERİNE (DPP4-İ, GLİPTİNLER) kontrendikasyonlar

- Pankreatit öyküsü
- Karaciğer yetersizliği
- Ağır böbrek yetersizliği
- Gebelik ve laktasyon
- Kalp yetersizliği (özellikle saksagliptin ve alogliptin için)
- Pemfigus

Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland



Michael Benzaquen, MD,^a Luca Borradori, MD,^b Philippe Berbis, MD,^a Simone Cazzaniga, MS,^{b,c}
René Valero, MD, PhD,^d Marie-Aleth Richard, MD,^c and Laurence Feldmeyer, MD, PhD^b
Marseille, France; Bern, Switzerland; and Bergamo, Italy

IMMUNOLOGICAL MEDICINE
2019, VOL. 42, NO. 1, 22–28
<https://doi.org/10.1080/25785826.2019.1619233>



REVIEW ARTICLE

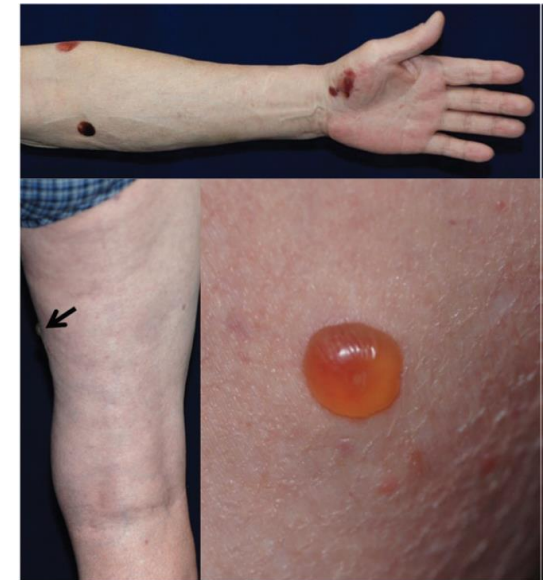
OPEN ACCESS

Dipeptidyl peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: a recently recognized autoimmune blistering disease with unique clinical, immunological and genetic characteristics

Wataru Nishie

Department of Dermatology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

- DPP4ileri, (teneligliptine, vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin) diyabetli bireylerde BP riskini artırırlar.
- İlaç sonrası ort. 10 ay (8 gün – 37 ay) kesildikten sonra iyileşme 10 günde



Nishie W (2019) Immunological Medicine, 42:1, 22-28

J Am Acad Dermatol
2018;78:1090-6.





Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus

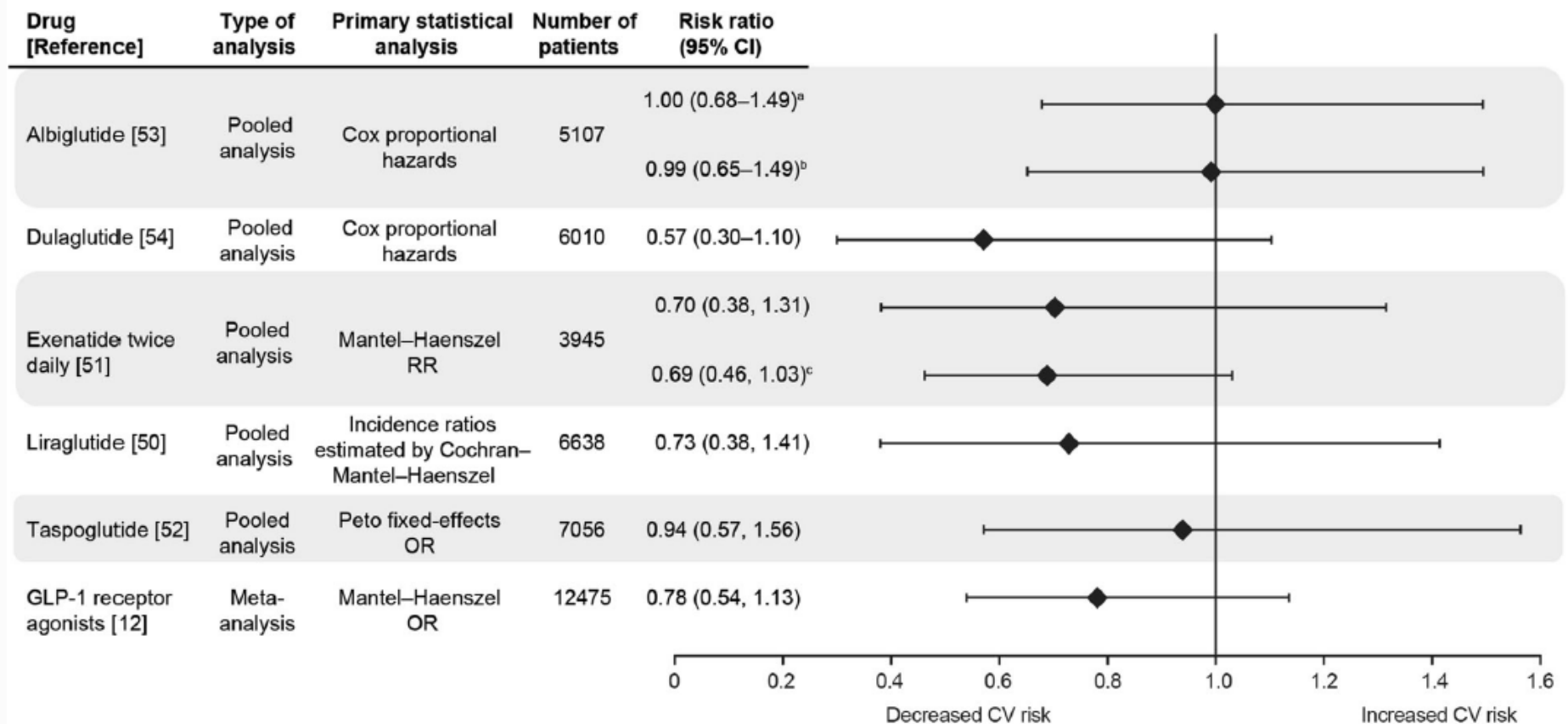
DPP-4 inhibitor	Posology and administration	Drug-drug interactions	Renal impairment	Hepatic impairment	Further precautions
Alogliptin	25 mg, once daily When used in combination with SU or insulin, consider a lower dose of SU or insulin Oral, with or without a meal		Mild impairment ^a : no dose adjustment Moderate impairment: 12.5 mg, once daily Severe impairment or ESRD: 6.25 mg, once daily Renal function tests recommended before and during treatment	Mild-moderate impairment ^d : no dose adjustment Severe impairment: not recommended	Obtain liver function tests promptly in pts with symptoms of liver injury
Linagliptin	5 mg, once daily When used in combination with SU or insulin, consider a lower dose of SU or insulin Oral, with or without a meal		No dose adjustment required	No dose adjustment required	Discontinue if bullous pemphigoid is suspected
Saxagliptin	5 mg, once daily When used in combination with SU or insulin, consider a lower dose of SU or insulin Oral, with or without a meal	If used with potent CYP3A4/5 inducer, glycemic control should be assessed	Mild impairment: no dose adjustment Moderate–severe impairment: 2.5 mg, once daily ESRD: not recommended Renal function tests recommended before and during treatment	Mild impairment: no dose adjustment Moderate impairment: use with caution Severe impairment: not recommended	Discontinue if hypersensitivity reactions are suspected Monitoring for skin disorders recommended Caution warranted in pts with known risk factors for hospitalization for HF
Sitagliptin	100 mg, once daily When used in combination with SU or insulin, consider a lower dose of SU or insulin Oral, with or without a meal		Mild impairment ^c : no dose adjustment if GFR ≥ 45 to < 60 ml/min; 50 mg, once daily, if GFR ≥ 30 to < 45 ml/min Severe impairment or ESRD: 25 mg, once daily Renal function tests recommended before and during treatment	Mild-moderate impairment: no dose adjustment Severe impairment: use with caution	Discontinue if hypersensitivity reactions or bullous pemphigoid are suspected
Vildagliptin	50 mg, twice daily 50 mg, once daily, when used in combination with SU; or reduce the SU dose Oral, with or without a meal		Mild impairment ^a : no dose adjustment Moderate–severe impairment: 50 mg, once daily ESRD: use with caution	Should not be used ^b	Not recommended in pts with NYHA functional class IV

DPP-4 inhibitor	Phase 3/4 clinical trials	Cardiovascular outcome trials	Post-marketing surveillance reports
Alogliptin [15, 71]	Headache Overall comparable incidence of AEs, SAEs, and AEs requiring treatment discontinuation in pts treated with alogliptin or placebo/active control Pancreatitis	EXAMINE trial MACE in 11.3% (alogliptin) vs 11.8% (placebo), HR 0.96; $p < 0.001$ Similar rates of pancreatitis	Hypersensitivity reactions Acute pancreatitis Hepatic dysfunction Skin and subcutaneous tissue disorders
Linagliptin [14, 69, 72]	Hypoglycemia (when used in triple therapy with metformin and SU) Pancreatitis	CARMELINA trial MACE in 12.4% (linagliptin) vs 12.1% (placebo); HR, 1.02; 95% CI 0.89–1.17; $p < 0.001$ for non-inferiority Similar rates of acute or chronic pancreatitis CAROLINA trial Ongoing	Angioedema, urticaria, rash, bullous pemphigoid
Saxagliptin [13, 70]	Upper respiratory tract infections Urinary tract infections Headache Arthralgia Pancreatitis	SAVOR-TIMI 53 trial MACE in 7.3% (saxagliptin) vs 7.2% (placebo); HR 1.00, 95% CI 0.89–1.12, $p = 0.99$ for superiority and $p < 0.001$ for non-inferiority Hospitalization rates for HF: 3.5% vs 2.8%, HR 1.27, 95% CI 1.07–1.51, $p = 0.007$ Similar rates of acute or chronic pancreatitis	Hypersensitivity and anaphylactic reactions Abdominal pain, nausea, pancreatitis Rash Arthralgia
Sitagliptin [12, 68]	Headache Hypoglycemia in combination with SU and insulin Pancreatitis	TECOS trial MACE in 11.4% (sitagliptin) vs 11.6% (placebo); HR 0.98, 95% CI 0.88–1.09; $p < 0.001$ Similar rates of hospitalization for HF (HR 1.00, 95% CI 0.83–1.20; $p = 0.98$) Similar rates of acute pancreatitis and pancreatic cancer	Acute pancreatitis Hypersensitivity reactions Arthralgia, myalgia, back pain Skin and subcutaneous tissue disorders Impaired renal function
Vildagliptin [11, 73]	AEs mostly mild and transient, not requiring treatment discontinuation Rare cases of hepatic dysfunction Rare cases of angioedema (especially pts on ACE-inhibitor) Pancreatitis	Meta-analysis of 40 phase III/IV trials (9,599 vildagliptin-treated pts) Composite MACEs in 0.86% (vildagliptin) vs 1.20% (comparator); M-H RR 0.82 (95% CI 0.61–1.11) Similar RRs for the individual events Confirmed HF events in 0.43% (vildagliptin) vs 0.45% (comparator); M-H RR 1.08 (95% CI 0.68–1.70)	Pancreatitis Hepatitis, abnormal liver function tests Myalgia Urticaria, exfoliative and bullous skin lesions

REVIEW

Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes: Systematic Review of Integrated Analyses and Randomized Controlled Trials

Edoardo Mannucci · Matteo Monami



Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate

- Uzun etkili GLP-1 analoglarında daha belirgin ve daha uzun süreli olarak kalp hızında artış görülmektedir.
- Fizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, sino-atrial düğümdeki GLP-1 reseptörlerinin aktivasyonu ve/veya sempatik sinir sisteminin uyarılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- Kan basıncı düşüşüne refleks bir yanıt olabilir.
- Kardiyovasküler risk artışına neden olmaz.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment

Amy G. Egan, M.D., M.P.H., Eberhard Blind, M.D., Ph.D., Kristina Dunder, M.D., Pieter A. de Graeff, M.D.,
B. Timothy Hummer, Ph.D., Todd Bourcier, Ph.D., and Curtis Rosebraugh, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 370;9 NEJM.ORG FEBRUARY 27, 2014

Thus, the FDA and the EMA have explored multiple streams of data pertaining to a pancreatic safety signal associated with incretin-based drugs. Both agencies agree that assertions concerning a causal association between incretin-based drugs and pancreatitis or pancreatic cancer, as expressed recently in the scientific literature and in the media, are inconsistent with the current data. The FDA and the EMA have

**NEJM (Şubat 2014)
FDA ve EMA değerlendirmesine göre;
inkretin-bazlı tedaviler ile pankreatit
veya pankreatik kanser arasında
nedensel bir ilişki olduğuna dair
iddiaların tutarlı olmadığı
belirtilmektedir.**

Incretin-Based Therapy and Risk of Pancreatic Cancer in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Han Chen · Xiaoying Zhou · Tao Chen · Bingtuan Liu ·
Wujuan Jin · Huiyuan Gu · Tianyuan Hong · Guoxin Zhang

Conclusion: This meta-analysis shows that incretin-based therapies are not associated with increase in the risk of pancreatic cancer. Interestingly, subgroup analyses suggested lower risk of pancreatic cancer in incretin groups than placebo in long-term studies (>104 weeks). Considering the inconsistent results among randomized trials and previous epidemiological investigations, more such studies should be conducted to clarify the existence or non-existence of this association.

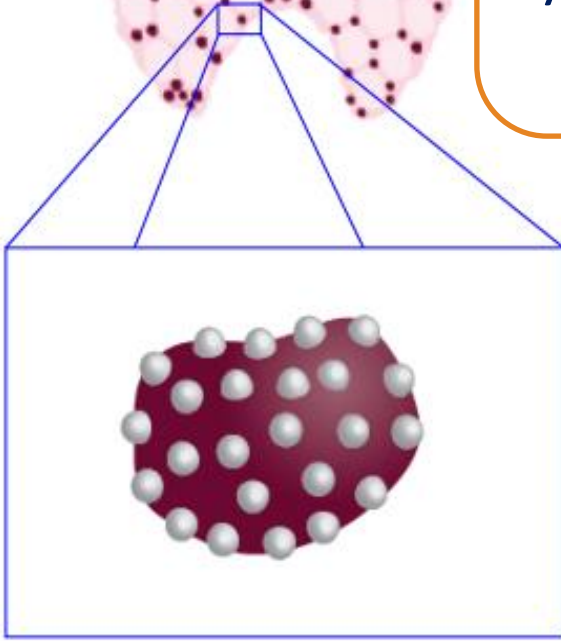
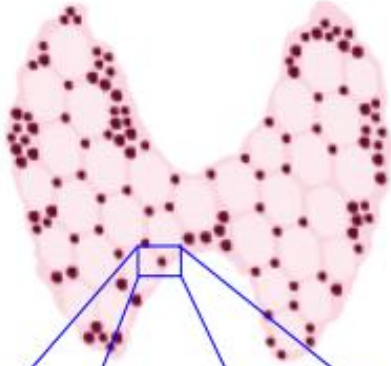
TiROiD

Endocrinology 151: 1473–1486, 2010

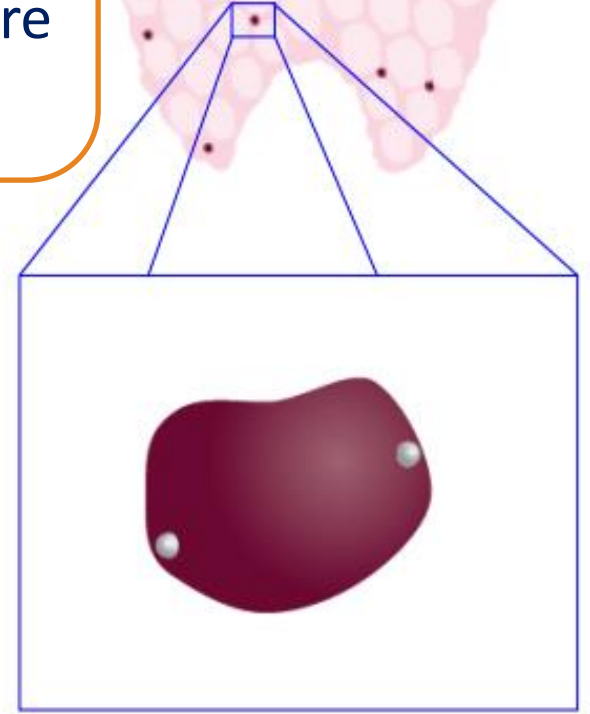
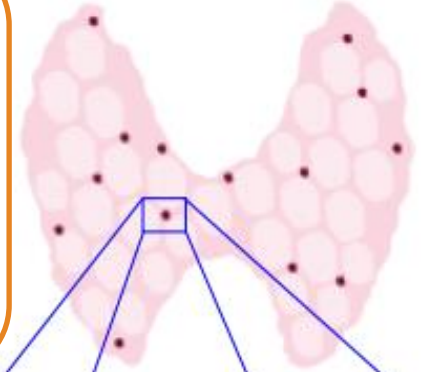
Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Activate Rodent Thyroid C-Cells Causing Calcitonin Release and C-Cell Proliferation

Lotte Bjerre Knudsen,* Lars Wichmann Madsen,* Søren Andersen, Kasper Almholt, Anne S. de Boer, Daniel J. Drucker, Carsten Gotfredsen, Frederikke Lihme Egerod, Anne Charlotte Hegelund, Helene Jacobsen, Søren Dyring Jacobsen, Alan C. Moses, Anne-Marie Mølck, Henriette S. Nielsen, Jette Nowak, Helene Solberg, Tu D. L. Thi, and Milan Zdravkovic

Kemirgenler



İnsanlar



Kemirgenlerin
tiroidindeki C hücre
yoğunluğu insanlara göre
45 kat daha fazladır

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 28, 2016

VOL. 375 NO. 4

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators*

Adverse event leading to permanent discontinuation of trial regimen	Liraglutide (N=4668)	Placebo (N=4672)	
Any adverse event	444 (9.5)	339 (7.3)	<0.001
Serious adverse event	192 (4.1)	245 (5.2)	0.01
Severe adverse event	164 (3.5)	188 (4.0)	0.20
Nausea	77 (1.6)	18 (0.4)	<0.001
Vomiting	31 (0.7)	2 (<0.1)	<0.001
Diarrhea	27 (0.6)	5 (0.1)	<0.001
Increased lipase level‡	15 (0.3)	11 (0.2)	0.43
Abdominal pain	11 (0.2)	3 (0.1)	0.03
Decreased appetite	11 (0.2)	2 (<0.1)	0.01
Abdominal discomfort	10 (0.2)	0	0.002
Pancreatitis or neoplasm§			
Acute pancreatitis	18 (0.4)	23 (0.5)	0.44
Chronic pancreatitis	0	2 (<0.1)	0.16
Any benign neoplasm	168 (3.6)	145 (3.1)	0.18
Any malignant neoplasm	296 (6.3)	279 (6.0)	0.46
Pancreatic carcinoma	13 (0.3)	5 (0.1)	0.06
Medullary thyroid carcinoma	0	1 (<0.1)	0.32

Exenatide-Induced Acute Renal Failure: A Case Report Eksenatide İlişkili Akut Böbrek Yetmezliği: Olgu Sunumu

Mustafa Ünübol, Fatih Gencer*, Hakan Akdam**, Yavuz Yeniçerioglu**, Harun Akar**, Engin Güney

Adnan Menderes University Medical Faculty, Division of Endocrinology and Metabolism, Aydın, Turkey

*Adnan Menderes University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Aydın, Turkey

**Adnan Menderes University Medical Faculty, Division of Nephrology, Aydın, Turkey

Abstract

Exenatide is a glucagon-like peptide-1 receptor agonist that is commonly used in the treatment of type II diabetes mellitus for its effects on the incretin system. The use of exenatide is also related to weight loss and it has reportedly been known to induce acute renal failure (ARF) according to clinical reports. We observed ARF and severe weight loss two months after beginning the treatment with exenatide in a 59-year-old female patient with type II diabetes mellitus. We present this case in which ARF was considered to be a rare adverse effect of exenatide use. In conclusion, renal functions should be closely monitored, especially in patients prescribed nephrotoxic agents and for those with a high risk of nephropathy and dehydration due to their treatment with exenatide. The usage of this drug should also be carefully planned in these patients. *Turk Jem 2013; 17: 68-70*

Key words: Exenatide, acute renal failure, obesity, diabetes

Özet

Eksenatide, inkretin sistem üzerine etkileriyle Tip 2 DM tedavisinde sık kullanılan bir ajan olup glucagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptörü agonistidir. Eksenatide kullanımı kilo kaybı ile ilişkilidir ve akut böbrek yetmezliğine (ABY) neden olduğu klinik raporlar şeklinde bildirilmiştir. Elli dokuz yaşında Tip 2 DM tanılı bayan hastada eksenatide tedavisinden 2 ay sonra ciddi kilo kaybı ve ABY gözlemledik. Biz, eksenatide kullanımı sonrası gelişen nadir bir advers olay olarak ABY gelişmesi nedeniyle olguyu sunduk. Sonuç olarak, nefrotoksik ajan kullanan, nefropati riski yüksek olan ve dehidratasyon riski oluşturabileceği öngörülen hastalarda eksenatide'nin dikkatli kullanılması ve bu hastalarda böbrek fonksiyonlarının yakın takip edilmesi gerektiğini vurgulamak istemekteyiz. *Turk Jem 2013; 17: 68-70*

Anahtar kelimeler: Eksenatide, akut böbrek yetmezliği, obezite, diyabet

Safety and Efficacy of Incretin-Based Therapies in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and CKD: A Systematic Review and Meta-analysis

Patricia M. Howse, BSc,¹ Lyudmila N. Chibrikova, PhD,² Laurie K. Twells, PhD,^{1,2}
Brendan J. Barrett, MD, MSc, FRCPC,¹ and John-Michael Gamble, PhD²

Background: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidiabetic therapies for patients with type 2 diabetes are often altered in the context of chronic kidney disease (CKD).

Study Design: Systematic review and meta-analysis.

Setting & Population: Patients with type 2 diabetes and CKD.

Selection Criteria for Studies: 2 reviewers independently screened studies identified through bibliographic databases (Cochrane Library, PubMed, Embase, International Pharmaceutical Abstracts), clinical trial registries, and references from pertinent articles and clinical practice guidelines. Eligible studies included randomized controlled trials evaluating incretin-based therapy in adults with type 2 diabetes and estimated glomerular filtration rates < 60 mL/min/1.73 m².

Interventions: Incretin-based therapies (dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists) compared to placebo or active antidiabetic therapies.

Outcomes: Changes in glycated hemoglobin (HbA_{1c}), hypoglycemia, mortality, change in fasting plasma glucose, cardiovascular events, and end-stage renal disease.

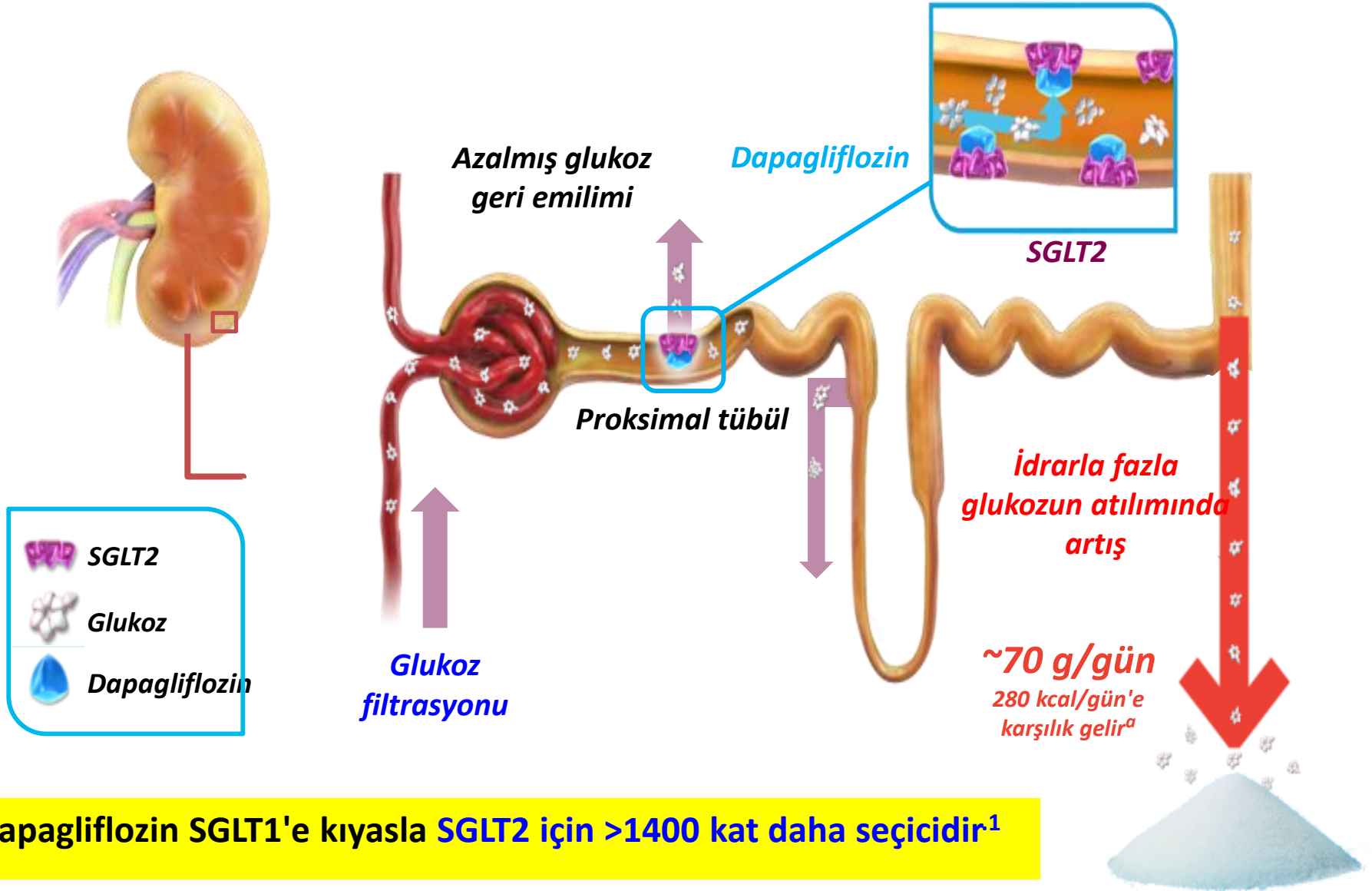
Results: Of 1,619 nonduplicate records screened, 13 studies were included. Compared to placebo, incretin-based therapies significantly reduced HbA_{1c} levels (n = 9; weighted mean difference, -0.64; 95% CI, -0.79 to -0.48; I² = 43%); however, compared with active comparators, they did not (n = 4; weighted mean difference, -0.07; 95% CI, -0.25 to 0.12; I² = 38%). Incretin-based therapies significantly increased the risk for hypoglycemia compared to placebo (n = 7; relative risk [RR], 1.38; 95% CI, 1.01-1.89; I² = 0%) but no effect was observed versus active comparators (n = 4; RR, 0.24; 95% CI, 0.03-1.94; I² = 52%). Limited evidence exists for all-cause mortality (placebo: n = 7 [RR, 1.21; 95% CI, 0.64-2.29; I² = 0%]; active comparators: n = 3 [RR, 0.70; 95% CI, 0.32-1.54; I² = 0%]).

Limitations: Variation among interventions, small number of studies, heterogeneity between studies, and high risk for attrition bias in 7 of the selected studies.

Conclusions: In patients with moderate or severe CKD, incretin-based therapies are effective in reducing HbA_{1c} levels. Hypoglycemic events are rare, and wide CIs for the association preclude any definitive conclusions. Likewise, wide CIs were observed for mortality, cardiovascular events, and end-stage renal disease.

Am J Kidney Dis. 68(5):733-742. © 2016 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the National Kidney Foundation, Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ (GLUKORETİKLER; GLİFLOZİNLER)



Dapagliflozin SGLT1'e kıyasla SGLT2 için >1400 kat daha seçicidir¹

^a*Tıp 2 diyabetli hastalar ile sağlıklı bireylerin yer aldığı 12 haftalık bir çalışmada idrar hacmini yalnızca ~1 ilave idrar çıkışı/gün (~375 ml/gün) arttırmıştır.
1. FORZIGA®. Kısa Ürün Bilgisi, 2014

SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ (GLUKORETİKLER; GLİFLOZİNLER) Yan etkileri

- Poliüri
- Sıvı kaybı
- Hipotansiyon
- Baş dönmesi
- LDL-kolesterol ve serum kreatinin düzeylerinde bir miktar (başlangıçta geçici olarak) artış
- Canagliflozin ile kırık ve alt ekstremitte amputasyonu vakaları bildirilmiştir.
- Genitoüriner infeksiyonlar: Özellikle kadınlarda genital infeksiyonlar, riskli vakalarda ürosepsis ve piyelonefrit bakımından dikkatli olunmalıdır.
- Fournier gangreni vakaları bildirilmiştir.
- Öglisemik ketoasidoz: Sıvı kaybına bağlı olarak atipik (öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) DKA gelişebileceği bilinmektedir. İnsülin kullanan hastalarda, tedaviye SGLT2-I eklendiğinde, kan glukoz düzeyleri normale yaklaşırsa bile insülin tamamen kesilmemeli ve kuşkulu vakalarda ketoasidoz araştırılmalıdır.
- Loop diüretikleri kullananlarda ve yaşlı hastalarda dehidratasyon yönünden dikkatli olunmalıdır.
- Major cerrahi, ciddi hastalık veya infeksiyon durumlarında bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir.

SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ (GLUKORETİKLER; GLİFLOZİNLER) Kontrendikasyonları

- Empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin'in eGFR <45 ml/dk (Türkiye'de dapagliflozin eGFR <60 ml/ dk) olan tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir.
- Tip 1 diyabet (çalışmalar sürmekle birlikte henüz endikasyon yoktur).
- Gebelik ve laktasyon

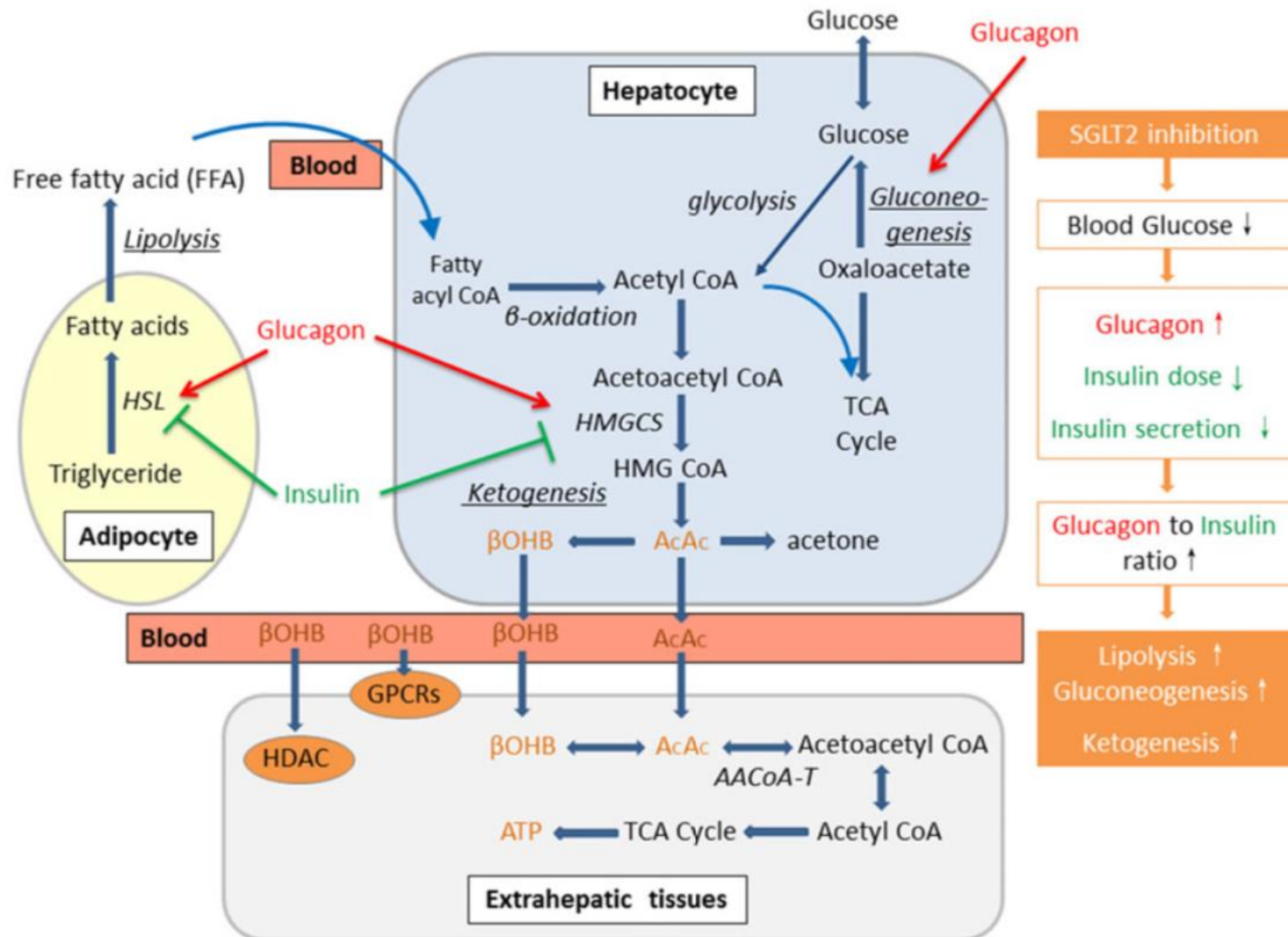


Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program

David R. Matthews^{1,2} · Qiang Li³ · Vlado Perkovic^{3,4} · Kenneth W. Mahaffey⁵ · Dick de Zeeuw⁶ · Greg Fulcher⁴ · Mehul Desai⁷ · William R. Hiatt⁸ · Mark Nehler⁹ · Elisa Fabbrini⁷ · Mary Kavalam⁷ · Mary Lee⁷ · Bruce Neal^{3,10}

- The CANVAS Programa katılan hastalarda canagliflozin amptutasyon riskini artırmıştır. Risk faktörleri arasında daha önce ampütasyon öyküsü varlığı, periferal vasküler hastalık ve nöropati varlığı öne çıksa da etyolojik mekanizma olarak öne çıkan bir faktör belirlenememiştir.

Ketozis ve SGLT2 Inhibitörleri



Ketozis ve SGLT2 Inhibitörleri - Risk Faktörleri

- Major hastalık
- Azalmış gıda ve sıvı alımı ve insülin dozlarının azaltılması
- T1DM'da eşlik eden enfeksiyon, artmış fizik aktivite ve/veya azalmış gıda alımı ve insülin doz azaltılması veya doz atlanması

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Canagliflozin(*)	100-300 mg tb	100-300 mg	Günde 1 kez kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	10 mg tb	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin(*)	10-25 mg tb	10-25 mg	Günde 1 kez sabah, yemekten bağımsız



Teşekkürler

