

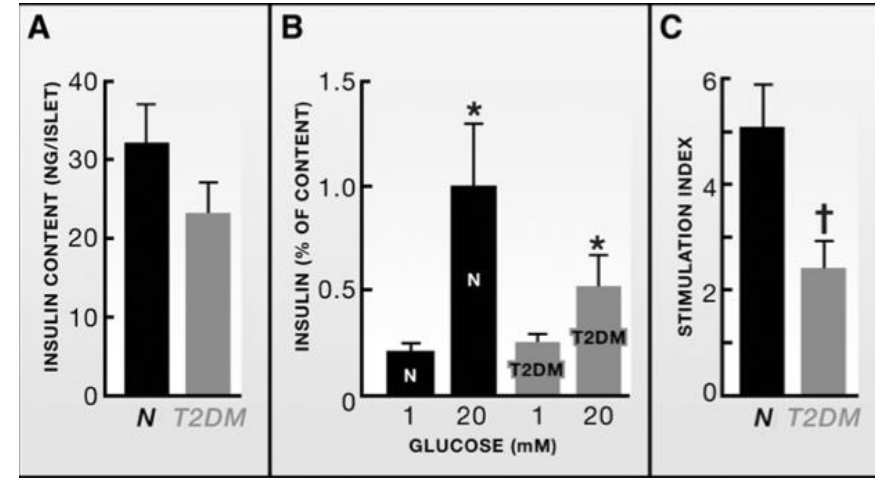


# İnsulin Dışı Antidiyabetik İlaçlar

Dr.Kubilay Karşıdağ  
İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji Metabolizma Bilim Dalı

# Hipergliseminin Belirlenmesinde Beta Hücrelerinin Miktarı Tek Etken Değildir

- Beta hücrelerinin % 40'ının etkin çalışması glukoz metabolizmasının kontrolü için yeterlidir
- Hiperglisemiye belirleyen beta hücre sayısından çok, beta hücre fonksiyonudur



# Medikal Tedaviye Başlarken

- Yük mü fazla?
- Kompansasyon Kapasitesi mi yetersiz?

Beta H¼cre Rezervi  
varolduđu s¼rece

İnsulin Dışı Antihipeglisemik İlaçlar  
verilebilir

# Oral Ajanlar & İnsulin Dışındaki Enjektabl Seçenekler

- Biguanidler (Metformin)
- Sekretagoglar
  - Sulfonilüreler
  - Meglitinidler
- Thiazolidinedionlar
- Alfa-glukozidaz inhibitörleri
- DPP-4 inhibitörleri
- GLP-1 reseptör agonistleri
- SGLT-2 inhibitörleri
- Dopamine-2 agonistleri
- Safra asidi sekestranları
- Amilinomimetikler

# Antihiperglisemik Girişimlerin Özeti

Girişim	HbA1c düşüş (%)	Avantajları	Dezavantajları
Yaşam Stil Değişikliği	1.0 – 2.0	Geniş Etki	İyi motivasyon gerekli
Metformin	1.0 – 2.0	Güvenilir	GIS yan etkileri, hiperlaktatemi
Sülfonilüre	1.0 – 2.0	Kullanım kolaylığı, ucuz	Kilo alımı, hipoglisemi
TZD' ler	0.5 – 1.4	Olumlu lipid profili	Sıvı retansiyonu ve ona bağlı sorunlar, kilo alımı, KVS mortalite üzerine olumsuz etki (?) v.s.
GLP-1 Agonistler	0.5 – 1.0	Kilo kaybı	Sık yan etki, iyi tanınmıyor, pahalı
Akarboz	0.5 – 0.8	Kilo üzerine olumlu	
Glinid	0.5 – 1.5	Hızlı etki	Kilo, pahalı, sık alamı gerekliliği
DPP-IV inhibitörü	0.5 – 0.8	Kilo üzerine nötr	İyi tanınmıyor, çok pahalı

# İnsulin Dışı Antihiperglisemik İlaçlar - 1

SINIF	ANA ETKİ MEKANİZMASI	İLAÇ(LAR)
<b>α-Glukozidaz inhibitörleri</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Barsaklardan kh emilimini geciktirmek</b></li></ul>	<b>Akarboz</b>
Amylin analogları	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glukagon sekresyonunu azaltmak</li><li>• Gastrik boşaltmayı yavaşlatmak</li><li>• Tokluk hissi</li></ul>	Pramlintid
<b>Biguanidler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>HGU'ni azaltmak</b></li><li>• <b>Kaslarda glukoz kullanımını arttırmak</b></li></ul>	<b>Metformin</b>
Safra Asit Sekestranları	<ul style="list-style-type: none"><li>• HGU'ni azaltmak?</li><li>• İnkretin düzeyinde artış?</li></ul>	Kolesevelam
<b>DPP-4 inhibitörleri</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Glukoza-bağlı insulin sekresyonunu arttırmak</b></li><li>• <b>Glukagon sekresyonunu azaltmak</b></li></ul>	<b>Alogliptin</b> <b>Linagliptin</b> <b>Saksagliptin</b> <b>Sitagliptin</b>
Dopamin-2 agonist	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dopaminerjik reseptörleri aktive etmek</li></ul>	Bromokriptin
<b>Glinidler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>İnsulin sekresyonunu arttırmak</b></li></ul>	<b>Nateglinid</b> <b>Repaglinid</b>


# İnsulin Dışı Antihiperglisemik İlaçlar - 2

SINIF	ANA ETKİ MEKANİZMASI	İLAÇ(LAR)
GLP-1 reseptör agonistleri	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glukoza bağlı insülin sekresyonunu arttırmak</li><li>• Glukagon sekresyonunu azaltmak</li><li>• Mide boşaltmasını yavaşlatmak</li><li>• Doygunluğu arttırmak</li></ul>	Albiglutid Dulaglutid Exenatid Exenatid XR Liraglutid
SGLT2 inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glukozun üriner atılımını arttırmak</li></ul>	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin
Sulfonilüreler	<ul style="list-style-type: none"><li>• İnsülin sekresyonunu arttırmak</li></ul>	Gliklazid Glimepirid Glipizid Glyburid
Thiazolidinedionlar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kas ve yağlarda glukoz kullanımını arttırmak</li><li>• HGÜ'ni azaltmak</li></ul>	Pioglitazon Rosiglitazon




# **BİGUANİDLER (METFORMİN)**

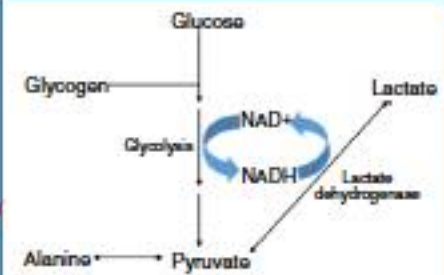
# Metforminin Etki Mekanizması




Alters the bile acid pool, and may activate bile acid receptors (e.g. FXR, TGR5)



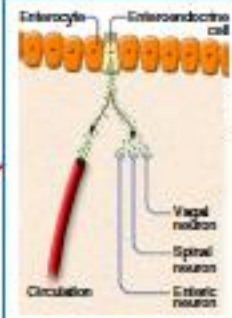
Secreted in saliva via OCT3  
In salivary glands, causes dysgeusia



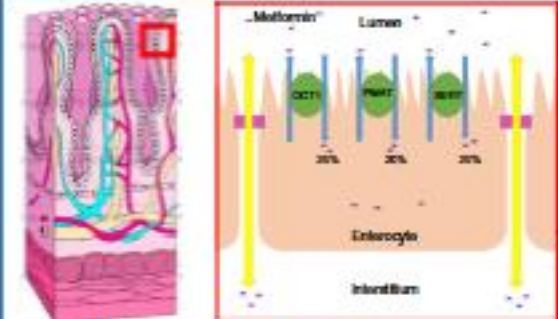
↑ Anaerobic glucose utilisation and  
↑ lactic acid production in the small intestine by ~10%



↑ Glucose utilisation, as demonstrated by diffusely ↑<sup>18</sup>F-FDG uptake along the large bowel on PET-CT



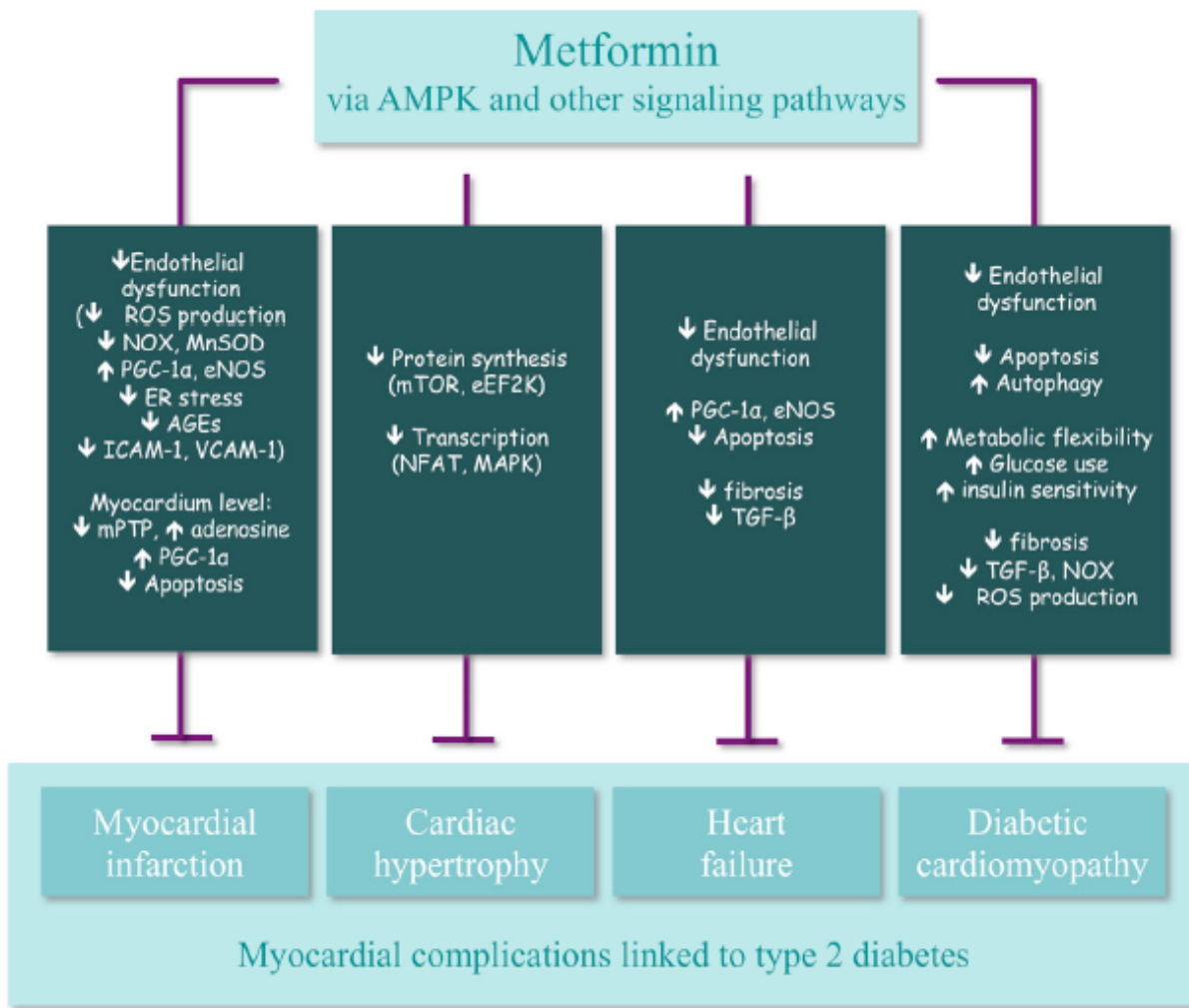
↑ Total and active GLP1  
• May ↓ DPP-4  
• Effects are via direct or indirect pathways, e.g. neurohormonal, or via bile acid alteration



- Oral bioavailability is 40–60%
- Majority absorbed in the small intestine via organic cation transporters OCT1, PMAT and SERT
- Transporters are polyspecific; drug–drug interactions may cause metformin intolerance



Alters the microbiome, e.g.  
↑ *Akkermansia muciniphila*

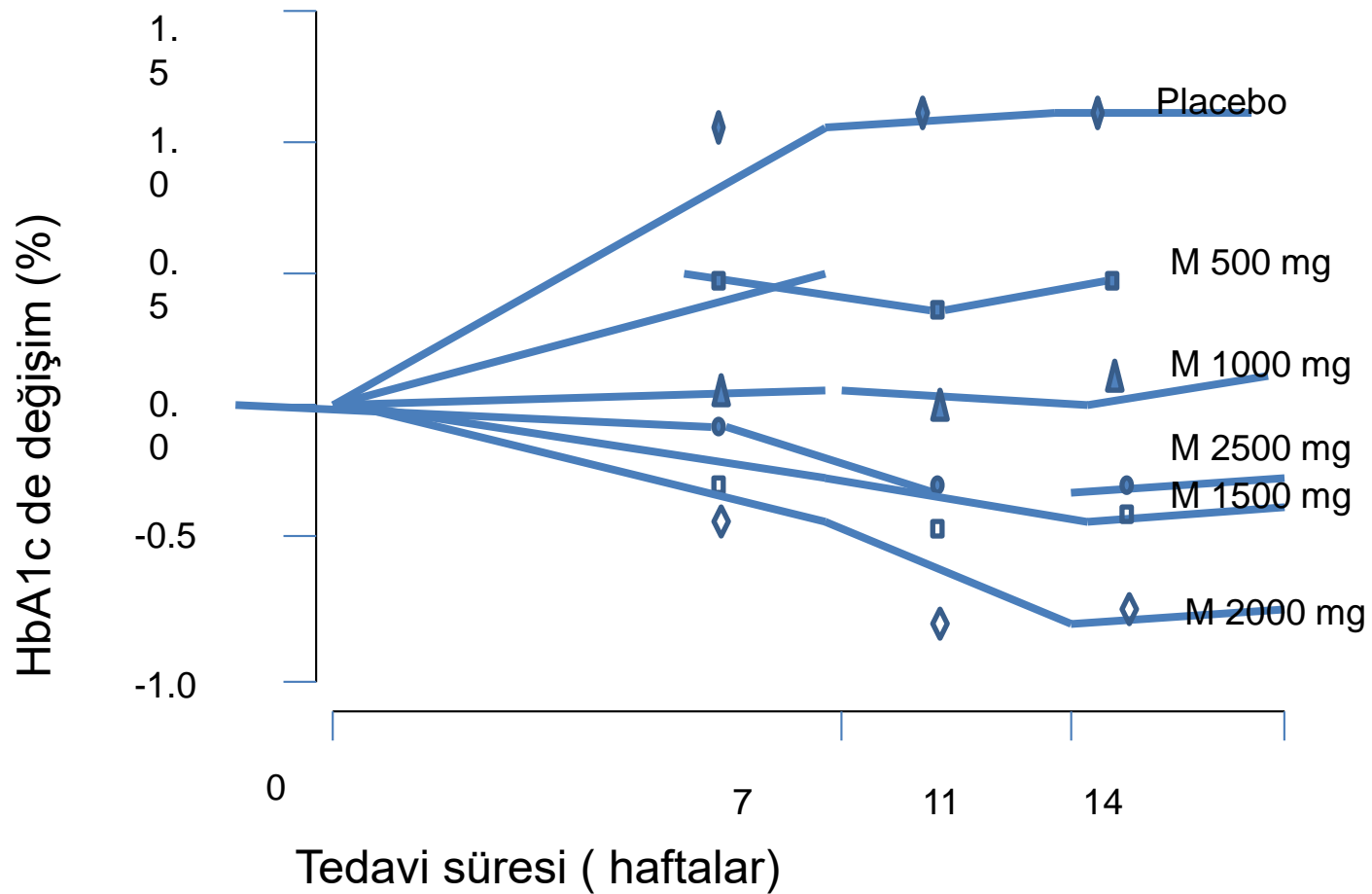


**Figure 2. Main Putative Molecular Mechanisms Involved in the Cardioprotective Effects of Metformin**

Animal and in vitro studies proposed a protective action of metformin against several cardiovascular diseases linked to T2D, including myocardial infarction, hypertrophy, and diabetic cardiomyopathy, which lead to cardiac dysfunction that could evolve to heart failure. The molecular mechanisms involved in this protection are multifaceted, targeting endothelial, cardiomyocyte, and fibroblast (dys)functions. More details are given in the text. Abbreviations: AGEs, advanced glycation end-products; AMPK, AMP-activated protein kinase; eEF2K, eukaryotic elongation factor 2 kinase; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; ER, endoplasmic reticulum; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MnSOD, Manganese superoxide dismutase; mPTP, mitochondrial permeability transition pore; mTOR, mammalian target of rapamycin; NFAT, calcineurin-nuclear factor of activated T cells; NOX, NADPH oxidase; PGC-1 $\alpha$ , peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 $\alpha$ ; ROS, reactive oxygen species; TGF- $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$ ; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1.

Hüresel düzeyde etki mekanizması AMP kinaz aktivasyonu ile ve bu etki miyokarda reperfüzyon hasarını azalttığı, enfarkt alanını sınırladığı, apoptozisi önlediği pek çok deneysel hayvan modelinde gösterilmiştir

# Hangi metformin dozu etkili ?



Garber AJ et al. Am J Med 1997;103:491-

## TITRATION OF METFORMIN

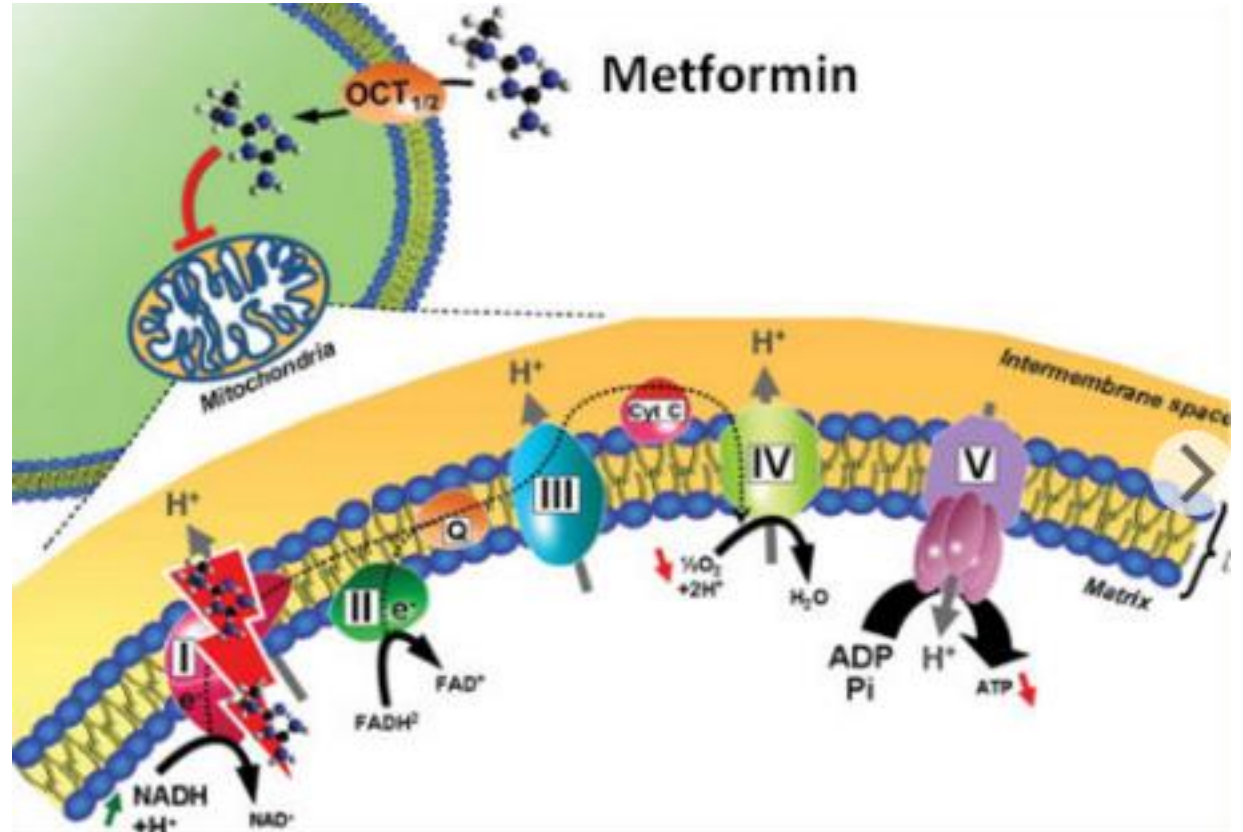
1. Begin with low-dose metformin (500 mg) taken once or twice per day with meals (breakfast and/or dinner) or 850 mg once per day.
2. After 5–7 days, if gastrointestinal side effects have not occurred, advance dose to 850, or two 500 mg tablets, twice per day (medication to be taken before breakfast and/or dinner).
3. If gastrointestinal side effects appear as doses advanced, decrease to previous lower dose and try to advance the dose at a later time.
4. The maximum effective dose can be up to 1,000 mg twice per day but is often 850 mg twice per day. Modestly greater effectiveness has been observed with doses up to about 2,500 mg/day. Gastrointestinal side effects may limit the dose that can be used.
5. Based on cost considerations, generic metformin is the first choice of therapy. A longer-acting formulation is available in some countries and can be given once per day.

# Metformin Tedavisinde Dikkat Edilecekler

- Obez tip 2 diyabetiklerde ilk seçenektir
- Ciddi doku hipoksilerinde verilmez (sepsis, AMI, solunum yetersizliği)
- İyotlu kontrast madde kullanımından sonra 3 gün süreyle verilmez
- Genel anesteziiden 2 gün önce kesilir.
- GFR !!!!

# Metformin ve Laktik Asidoz

- Mitokondrilerde metabolik seyri deęiřtirir
- Anaerobik metabolizmaya eğilimi arttırır
- Laktat üretimi artar
- KBY'de gerek MF, gerekse Laktat atılımı azalır



# Renal Fonksiyonlara Göre MF Kontrendikasyon Önerileri

Kaynak	Renal Kriterler
<b>AACE</b>	GFR 30-44 arasında <b>kullanımı</b> değerlendir <30 kes
<b>NIHCE</b>	GFR 30-44 arasında <b>dozu</b> değerlendir <30 kes
<b>IDF</b>	GFR<45 dikkatle kullan
<b>FDA</b>	Kreatinin klirensi anormalse Veya Erkeklerde kreatinin >1.5 mg/dl Kadında >1.4 mg/dl ise kes
<b>UK MHRA</b>	Kreatinin klirensi <60 ml/dk ise kes



# Metforminin GIS Yan Etki Mekanizması

- Enterositlerdeki metformin konsantrasyonunun serotonin ve histamin transportunu etkilemesi
- Kalın barsağa safra asit akımının artışı
- Mikrobiomun deęiřimi
- OCT-1 taşıyıcılarındaki fonksiyon değişiklikleri
- Beraber kullanılan ilaçlar
  - Diphenhydramine
  - Fluoxetine
  - İmatinib
  - Verapamil
  - PPI

# Metformin

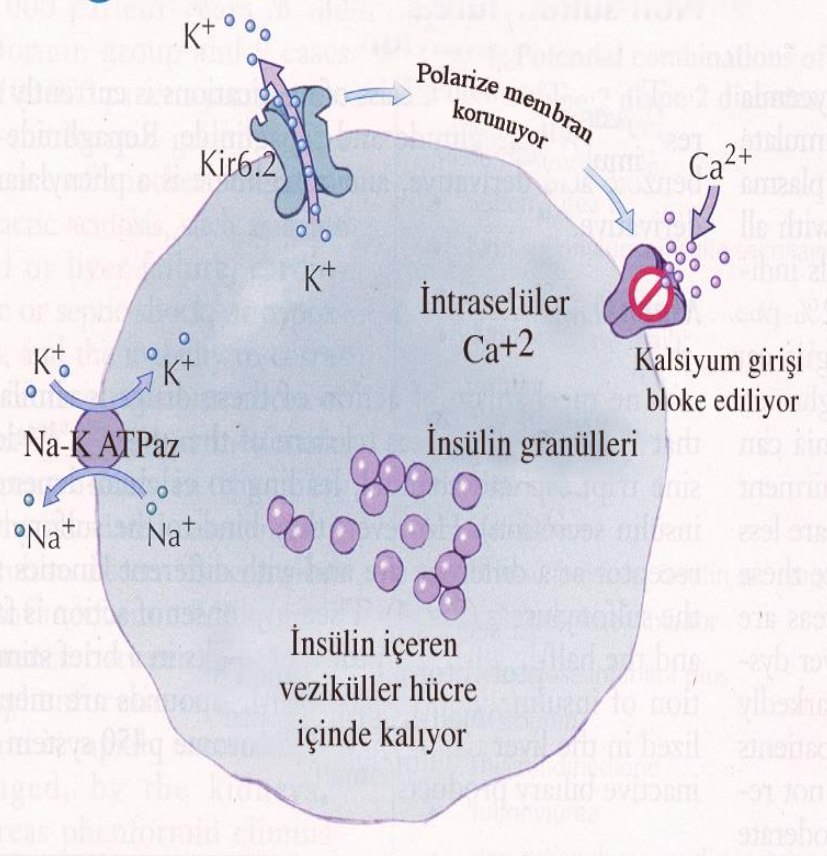
- **Yük** / Kapasite
- **Gönül rahatlığıyla rahat rahat kullanım**
- Her kombinasyona uygun
- Fizyopatolojide birçok noktada etkin
- Kendini ispatlamış
- Kanser
- Eski
- Ucuz

- Tabletler büyük
- KaraciğerBöbrekKalb yetersizliklerinde dikkat
- Gastrointestinal yan etkiler
- “Temizleyici” değildir
- Alzheimer (?)

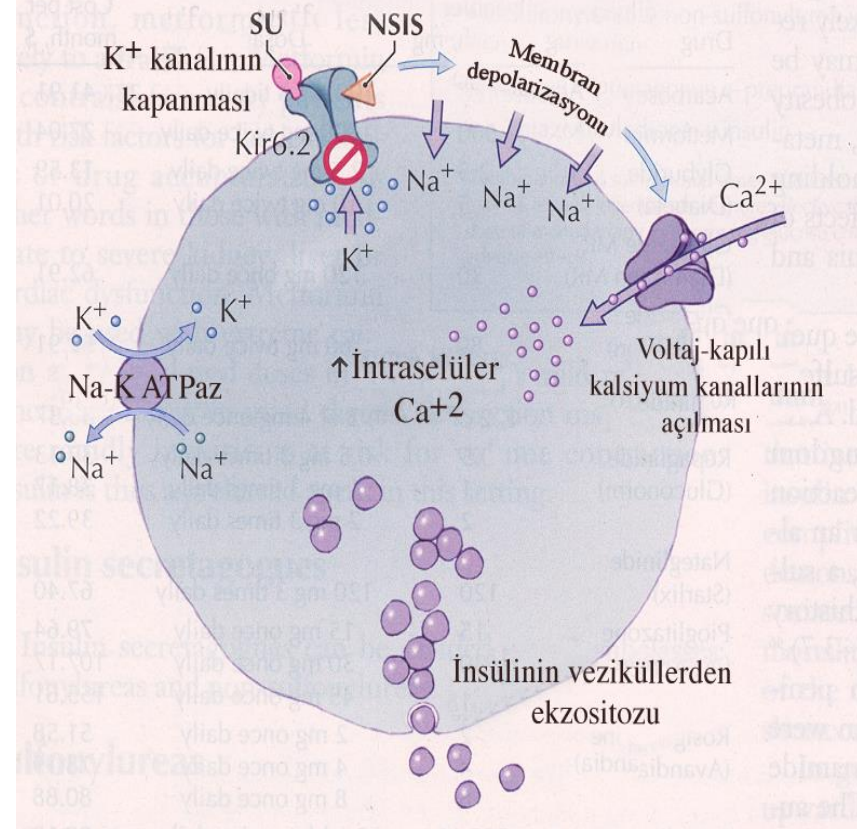
**SEKRETAGOGLAR**

# Pankreas Beta Hücrelerinden İnsulin Salınımı

**A** İstirahat halindeki pankreatik  $\beta$  hücresinde iyon kanalları



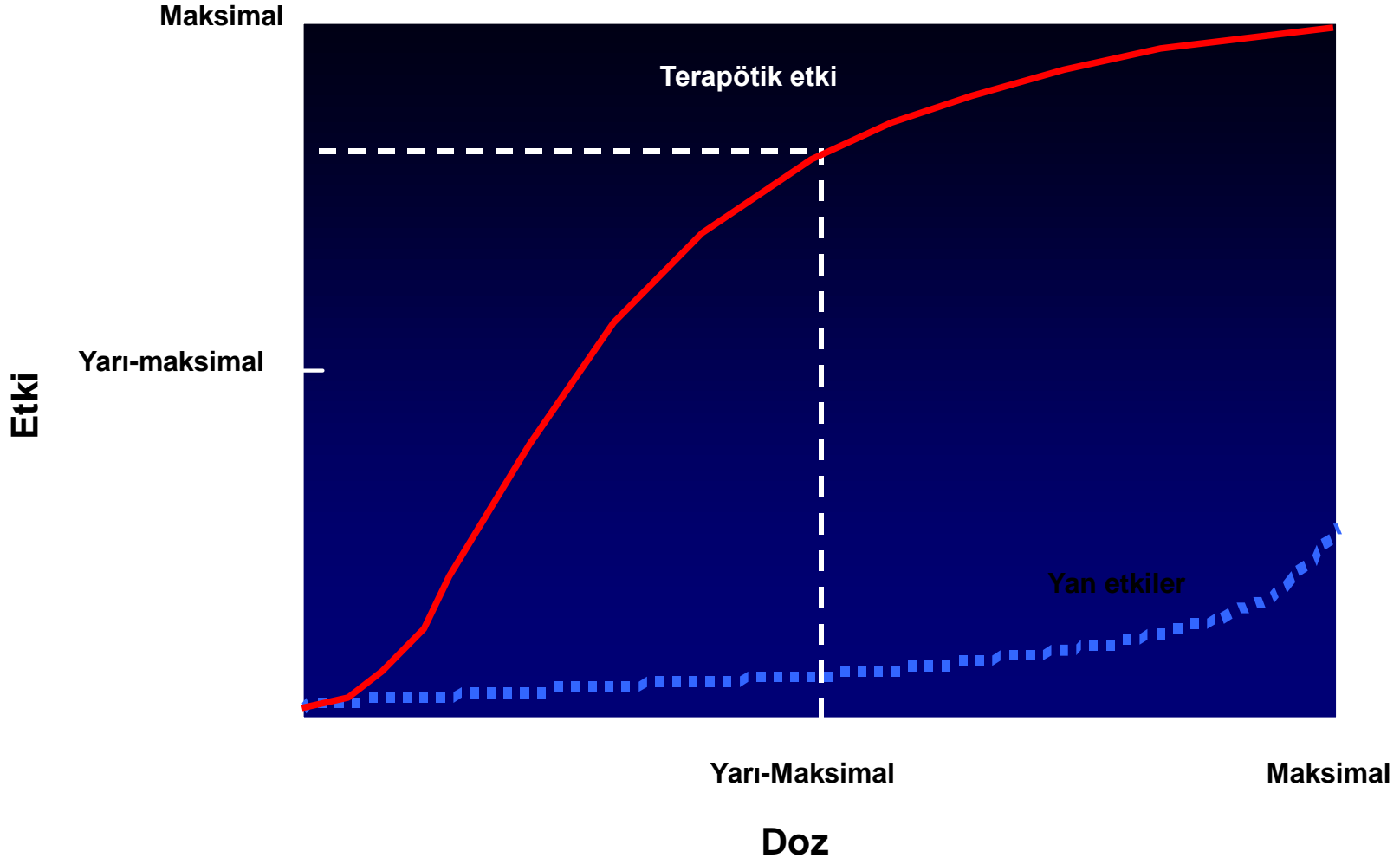
**B** Sülfonilüreler (SU) ve SU olmayan insülin salgılatıcıların (NSIS) etki yerleri



# Sülfonilüreler

- ✓ Glipizid
- ✓ Glipizid GITS
- ✓ Glimepirid
- ✓ Gliklazid
- ✓ Glibenklamid
- ✓ Klorpropamid

# Doz-Yanıt İlişkisi



# SU Seimi

- Gliburid ve klorpropamidden uzak durulmalı
- Diyaliz gereksinimi olmayan KBY'de glipizid veya glimepirid düşünülebilir
- KVH'ı olan diyabetiklerde gliklazid veya glimepirid düşünülebilir

# Kardiyak Risk

- En az 6 ay süren 115 çalışmanın metaanalizinde major KV Riskte artış yoktur

Diabetes Obes Metab 2013; 15:938.

- En az 1 yıl süren 47 çalışmayı içeren başka bir metaanalizde, toplam mortalite, KV mortalite, MI veya strok riski ile ilgili artış gösterilememiştir

PLoS Med 2016; 13:e1001992.

- RKÇ ve Retrospektif çalışmalarda, MF ile karşılaştırıldığında SU kullanımında daha fazla kardiyak olay görülmüştür. Bunun SU'lerin toksik etkisinden mi, yoksa MF'in koruyucu etkisinden mi kaynaklandığı net değildir.

Diabetes Care 2013; 36:1304, CMAJ 2006; 174:169, Ann Intern Med 2012; 157:601, Eur Heart J 2011; 32:1900.

- Özellikle KV güvenliği belirlemek için yapılmış bir çalışma yoktur.



# Sekretagogların Kontrendikasyonları

- Tip 1 diabetes mellitus
- Pankreas yetersizliği sonucu gelişen diyabet
- Rastgele kan şekeri  $>250$  mg/dL veya A1C  $>9.5$
- Gebelik
- Aşırı duyarlılık
- Büyük cerrahi girişim veya genel anestezi
- Ağır infeksiyon, stress, travma
- Ağır hipoglisemiye eğilim (Karaciğer ve renal yetersizlik gibi)

# Sülfonilüre

- Yük / **Kapasite**
- Gönül rahatlığıyla kullanım
- Birçok kombinasyona uygun
- Kendini ispatlamış
- Kullanımı kolay
- Etkin

- **Hipoglisemi**
- **Kilo alımı**
- **Bu kadar zorlamak doğru mu?**
- **Bir yere kadar işe yarar**

....bir yere kadar.



# Glinidler

## (Nateglinid, Repaglinid)

- ✓ Glukoza bağlı olarak insulin sekresyonunu uyarırlar
- ✓ Tokluk kan şekeri yükseklięi olan bireylerde daha etkin sonuçlar verirler
- ✓ Çok hızlı ve kısa etkilidirler, günde 3 doz almayı gerektirirler, yemeklerden 5-15 dakika önce alınırlar
- ✓ Hipoglisemi riski SU'lerle kıyaslandığında daha azdır
- ✓ Daha az kilo artışına neden olurlar
- ✓ Metforminle kullanımı daha uygundur
- ✓ Gemfibrozil alanlarda RG' in kan düzeyi artar

# Repaglinide

- Oral alındıktan sonra hızlı emilir ( $t_{\max} = 0.5 - 1$  saat)
- İnsülin salgılatıcı etkisi 10-20 dak. sonra başlar
- Kan akımından hızlı elimine edilir ( $t_{1/2} = 1$  saat)
- Karaciğerde metabolize edilir ve %90 safra ile atılır.
- %8 oranında idrarla . %2 oranında değişmeden atılır.

# Nateglinide

- D-phenylalanine (amino asid) derivesi
- Pankreatik beta hücrelerini direkt olarak uyararak
  - Hızlı
  - Glisemi düzeyine bağlı olarak insulinin salgılanmasını sağlar
- Yemeklerden hemen önce alınır
  - Postprandial hiperglisemiye etkileyerek
    - Total glisemik kontrolü etkiler
    - Hipoglisemi riski düşüktür

Hızlı

Kısa etkili

“Light” sülfonilüre

# Glinidler

- **Yük / Kapasite**
- Gönül rahatlığıyla kullanım
- Birçok kombinasyona uygun
- Kullanımı kolay
- En iyi yardımcı oyuncu
- Doz esnekliği

- **Hipoglisemi**
- Kilo alımı
- Kullanımı kolay değil
- Gücü abartılmamalı



**TIAZOLIDINEDIONLAR**

# Önemli !

- Ek olarak TZD ların olumlu etkileri
  - endotel fonksiyonu,
  - dislipidemi
  - inflamasyon
- Sürdürülebilir etkinlik metformin ve glibenklamidden daha iyi
- Beta hücre fonksiyonlarında düzelme sağlamakta

# TZD ve Beta Hücre Fonksiyonlarının Korunması

- Beta hücresi üzerine direkt etki
- İnsülin direncinin düzelmesi
- Plazma FFA azalması (lipotoksisite)
- Toksik lipid metabolitlerinin uzaklaştırılması
- (FACoA, DAG, ceramides) (lipotoksisite)
- Glukoz toksisitesinin düzelmesi

# Yeni Tanı Tip 2 Diyabette Tedavi Seçeneklerinin İnsulin Direncine Etkileri

Groups	Homa-IR	
	Before treatment	After treatment
Insulin group	1.79 ± 0.55	1.34 ± 0.36 <sup>#</sup>
Gliclazide group	1.82 ± 0.39	1.79 ± 0.35 <sup>*</sup>
Metformin group	1.79 ± 0.33	1.34 ± 0.24 <sup>#</sup>
Pioglitazone group	1.77 ± 0.29	1.38 ± 0.27 <sup>#</sup>

# Yeni Tanı Tip 2 Diyabette Tedavi Seçeneklerinin Beta Hücre Rezervine Etkileri

Groups	n	Homa- $\beta$	
		Before treatment	After treatment
Insulin group	55	3.42 $\pm$ 0.43	5.68 $\pm$ 0.34 <sup>#,*</sup>
Gliclazide group	52	3.57 $\pm$ 0.34	4.51 $\pm$ 0.26 <sup>#</sup>
Metformin group	55	3.48 $\pm$ 0.41	4.53 $\pm$ 0.37 <sup>#</sup>
Pioglitazone group	57	3.57 $\pm$ 0.33	4.41 $\pm$ 0.28 <sup>#</sup>

# İnsulin Direnci Üzerine Metformin ve Pioglitazonun Etkileri

Variables	Group I	Group II	Z-score	P values
F-G grading	7.82 ± 4.2	7.89 ± 5.52	0.0656	>0.05
Total cholesterol (mg/dl)	173.00 ± 12.12	149.45 ± 10.6	9.542	<0.05
HDL-C (mg/dl)	45.32 ± 3.98	63.02 ± 4.22	19.889	<0.05
VLDL-C (mg/dl)	19.1 ± 1.33	25.9 ± 1.66	20.905	<0.05
Fasting insulin (µU/ml)	36.05 ± 5.7	21.4 ± 3.2	14.66	<0.05
Post-glucose insulin (µU/ml)	133 ± 15.6	80 ± 12.3	17.4	<0.05
Fasting HOMA-IR	12.531 ± 1.2	7.5 ± 5.9	5.4	<0.05
Post-glucose HOMA-IR	86.963 ± 13.6	47.745 ± 10.1	15.1	<0.05
Testosterone (nmol/l)	1.78 ± 0.56	1.81 ± 0.64	0.2	>0.05
SHBG (nmol/l)	36.77 ± 8.7	80.48 ± 16.21	15.45	<0.05
FAI	11.17 ± 2.43	8.22 ± 2.87	5.11	<0.05
LH (mIU/ml)	4.8 ± 2.6	2.2 ± 0.8	6.2	<0.05
FSH (mIU/ml)	7.37 ± 1.3	9.10 ± 1.4	5.904	<0.05

# 7.5 mg Pioglitazon Dozunun Etkinliđi

	Pioglitazone 7.5 mg		
	Baseline	12th week	P value
HbA1c (%)	8.2 ± 0.9	7.7 ± 1.2	<0.001
	(66 ± 9.8 mmol/mol)	(61 ± 13.1 mmol/mol)	
FPG (mg/dl)	162.2 ± 24.9	131.6 ± 24.8	<0.001
PPG (mg/dl)	236.0 ± 47.8	187.7 ± 41.5	<0.001
FPI (μU/ml)	10.7 ± 5.7	8.7 ± 4.8	0.05
C-peptide (ng/ml)	3.1 ± 1.5	2.7 ± 1.0	0.003
HOMA-IR	4.3 ± 2.4	2.5 ± 1.0	<0.001
Adiponectin (μg/ml)	6.9 ± 1.5	17.5 ± 4.6	<0.001
Leptin (ng/ml)	33.5 ± 9.0	31.68 ± 6.5	0.09
Total cholesterol (mg/dl)	178.0 ± 37.4	170.7 ± 41.8	0.10
Triglyceride (mg/dl)	167.1 ± 46.2	147.5 ± 43.8	0.004
LDL-C (mg/dl)	133.2 ± 42.0	131.9 ± 40.2	0.42
HDL-C (mg/dl)	44.9 ± 9.4	48.2 ± 10.6	0.02
SBP (mm of Hg)	127.9 ± 11.6	127.1 ± 10.3	0.92
DBP (mm of Hg)	74.5 ± 8.6	73.6 ± 7.7	0.32

# 30 mg Pioglitazon Dozunun Etkinliđi

	Pioglitazone 30 mg		
	Baseline	12th week	P value
HbA1c (%)	8.5 ± 0.7	<b>7.8 ± 0.9</b>	<0.001
	(69 ± 7.7 mmol/mol)	(62 ± 9.8 mmol/mol)	
FPG (mg/dl)	166.2 ± 26.5	125.1 ± 24.1	<0.001
PPG (mg/dl)	235.1 ± 45.2	180.5 ± 45.8	<0.001
FPI (μU/ml)	11.9 ± 4.5	9.3 ± 4.2	<0.001
C-peptide (ng/ml)	3.5 ± 1.3	2.7 ± 1.3	<0.001
HOMA-IR	4.3 ± 1.9	2.3 ± 1.2	<0.001
Adiponectin (μg/ml)	6.8 ± 0.79	18.9 ± 4.7	<0.001
Leptin (ng/ml)	36.7 ± 10.2	35.5 ± 11.4	0.64
Total cholesterol (mg/dl)	185.2 ± 44.9	177.6 ± 33.2	0.17
Triglyceride (mg/dl)	168.9 ± 48.5	144.4 ± 39.8	0.004
LDL-C (mg/dl)	131.1 ± 45.6	123.8 ± 39.5	0.21
HDL-C (mg/dl)	43.2 ± 8.6	47.4 ± 8.3	0.001
SBP (mm of Hg)	130.9 ± 11.5	130.0 ± 11.5	0.93
DBP (mm of Hg)	78.7 ± 6.4	75.9 ± 8.3	0.26



# Pioglitazon

- **İnsulin direnci**
- **MF kombinasyonu (1+1=3)**
- **Hipoglisemi yapmaz**
- Kullanımı kolay
- Etkin
- Doz esnekliği
- Kanser

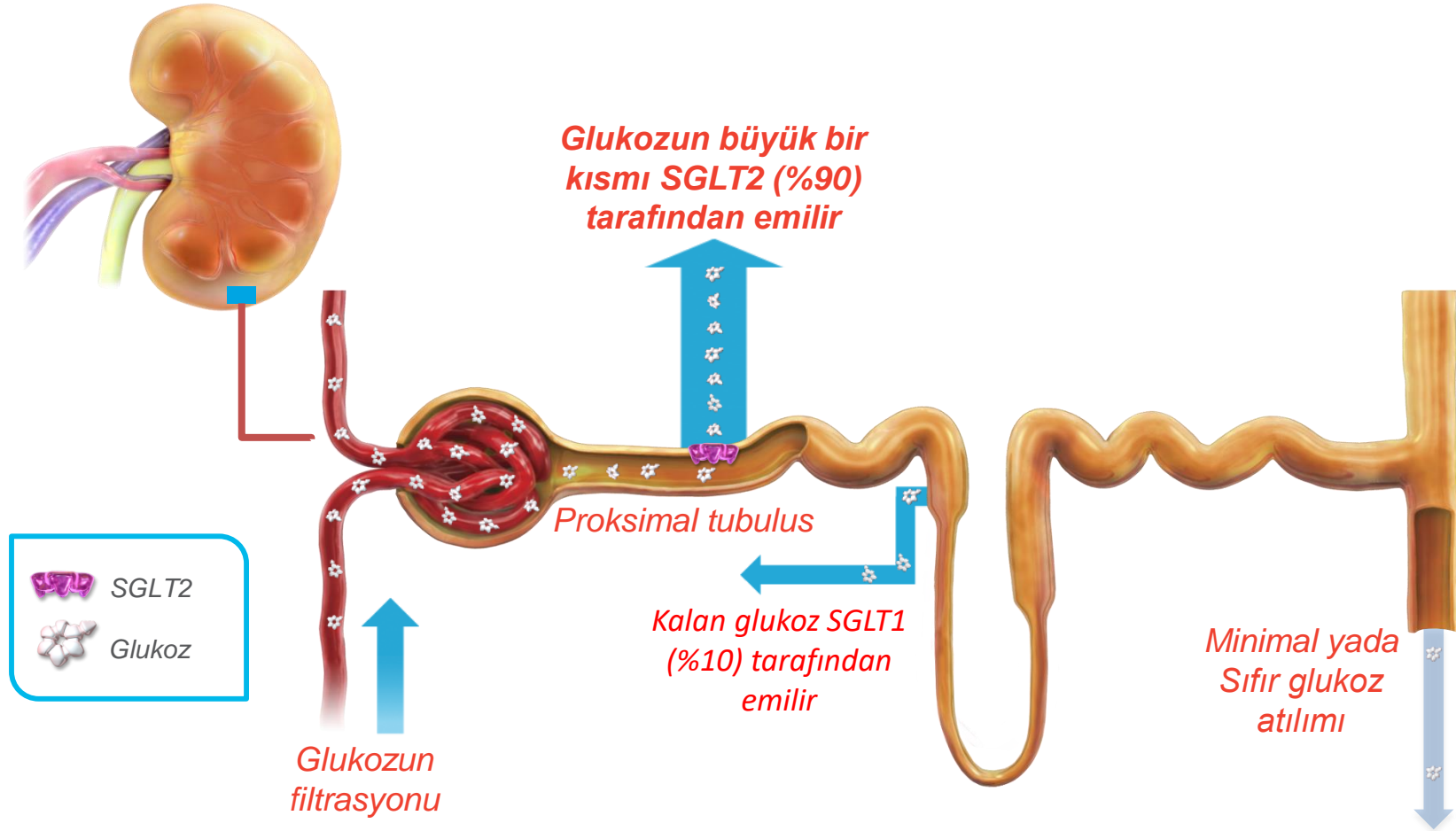
- **Yüksek doz**
- **Kilo alımı**
- **Ödem**
- **Konjestif KY**
- **Kırık riski**
- **Yaşlılar!...**
- **Mesane ca???**

SODYUM GLUKOZ-KO-  
TRANSPORTER 2  
(SGLT-2)  
İNHİBİTÖRLERİ



- Tubuler glukoz 120 mg/dk veya daha az ise idrara geçmez. Tubuler glukoz eşiği (TBE) 220 mg/dk'dır
- TGE'nin kandaki eşdeğer miktarı 130-300 mg arasındadır. Yaş ve gebeliğe göre de değişebilir.

# Glukozun Normal Metabolizması



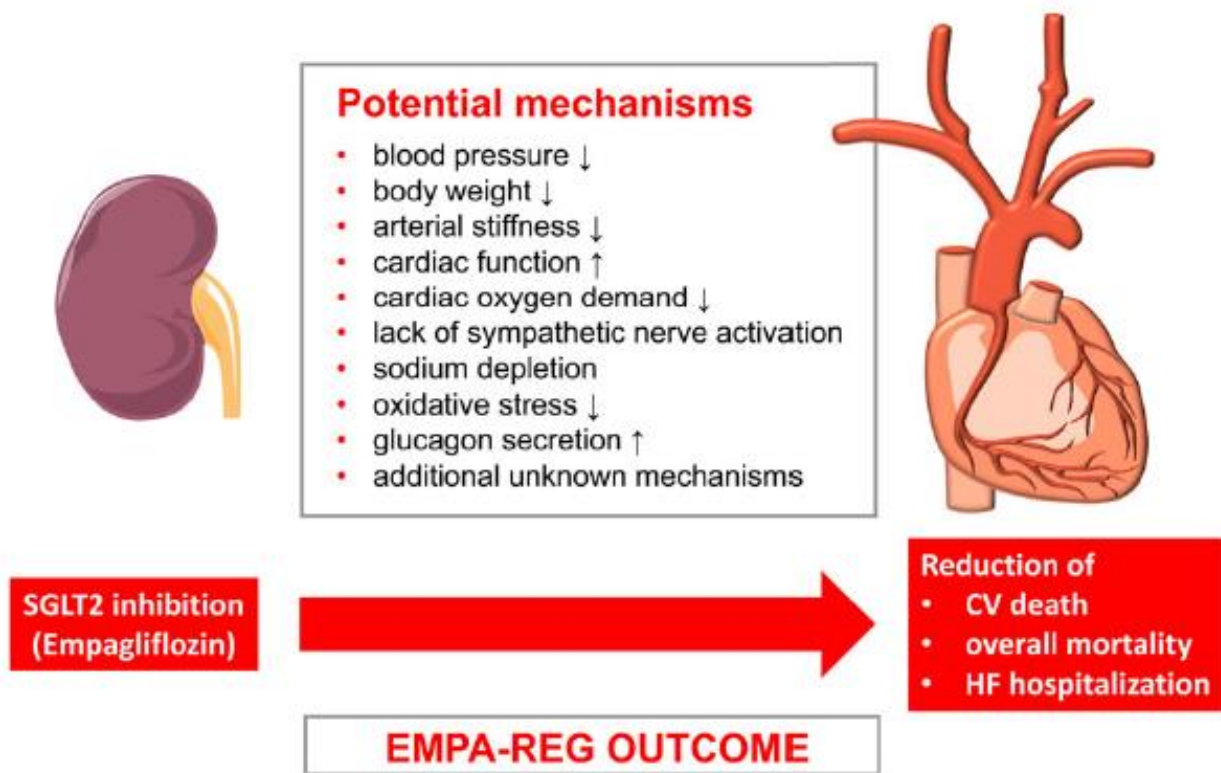
SGLT, sodyum-glukoz ko-transporteri.

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35;
3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21.

# SGLT2 İnhibitör Mantığı

- Renal proksimal tubuluslarda glukoz reabsorpsiyonunun inhibisyonu
- Glukozürideki artış, glazma glukozunu ve dolayısıyla glukotoksisiteyi azaltır
- Bu tedavi basit ve nonspesifiktir.
- Dirençli tip 2 diyabetikler bile kolayca yanıt verebilir.

# ASKH ve Diyabetik Bireylerde SGLT-2 İnhibisyonu ile Azalan KV Olayların Olası Mekanizmaları



**Figure 3** Potential mechanisms involved in the reduction of cardiovascular events (cardiovascular death, total mortality, and heart failure hospitalization) observed in the EMPA-REG OUTCOME trial for empagliflozin-treated patients with type 2 diabetes mellitus and prevalent atherosclerotic cardiovascular disease.

# SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ

- Kilo kaybı
- Kardiyak risk azalması
- Hipoglisemi yapmaz
- Kan Basıncını düşürür
- Renoprotektif etki
- Kullanımı kolay
- Etkin

- Ürogenital enfeksiyon riski
- Hiperpotasemi
- Renal yetersizlik
- Öglisemik DKA
- Dapagliflozinle mesane ca riskinde artış (?)
- Fraktür riskinde anlamlı olmayan artış (?)
- Canagliflozinle ampütasyon riskinde artış (?)



**GLP BAZLI TEDAVİLER:  
DPP-IV İNHİBİTÖRLERİ  
VE  
GLP1 RESEPTÖR  
AGONİSTLERİ**



Randy Emmitt © 2004 [www.rlephoto.com](http://www.rlephoto.com)

# İnsanlarda GLP-1 Etkileri

GLP-1 yiyecek alımı ile  
bağırsaklardan salgılanır

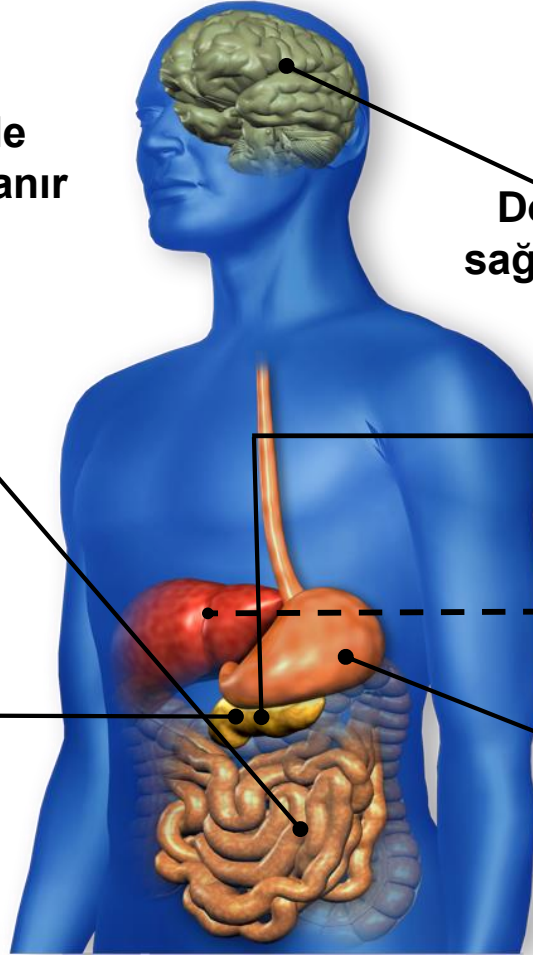
Doygunluk hissi  
sağlar, iştahı azaltır

$\alpha$  hücreleri:  
Postprandial  
glucagon salgılanmasını  
azaltır

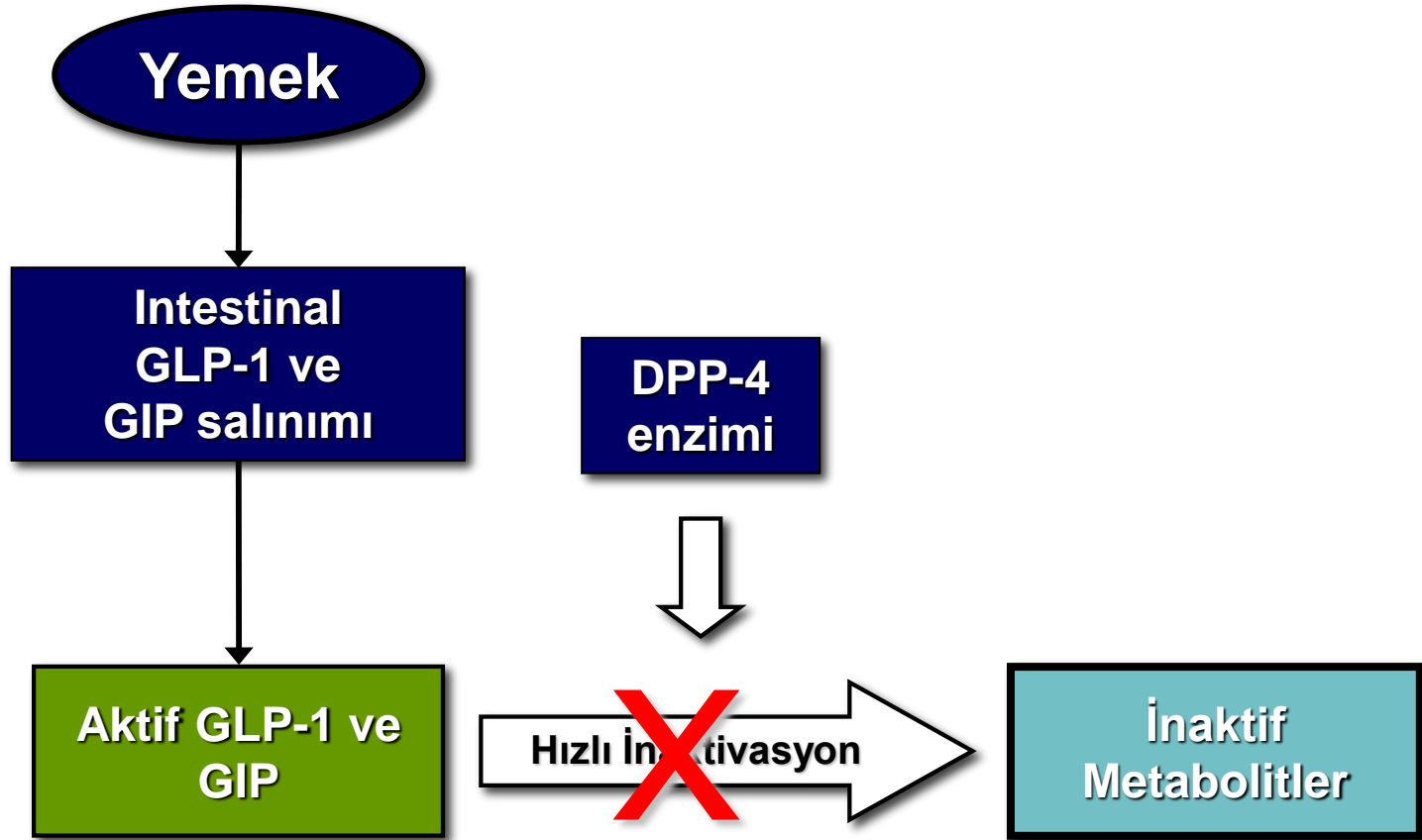
Karaciğer:  
↓ Glucagon hepatic  
glukoz çıkışını azaltır

$\beta$  hücreleri:  
Glukoza bağımlı insülin  
salgılanması artar

Mide:  
Gastrik boşalmayı  
yavaşlatır



# GLP-1 ve GIP DPP-4 Enzimi Tarafından Yıkılır



# Glisemik kontrol için GLP-1'e dayalı tedavi modelleri

## – GLP-1 benzeri etkileri olan ajanlar (inkretin-mimetikler)



- DPP-4 dirençli GLP-1 türevleri (A1C'de % 0.8-1 düşme)
- Exenatide (2005; günde 2 S.C. Enjeksiyon)
- GLP-1 analogları, albümine bağlı GLP-1 (Liraglutide)

- Endojen GLP-1' in etkisini uzatan ajanlar
  - DPP-4 inhibitörleri (A1C'de % 0.5-0.8 düşme)

# Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin karşılaştırılması

	Sitagliptin	Linagliptin	Saksagliptin	Vildagliptin
Doz	1x100 mg	1x5 mg	1x5 mg	2x50 mg
Yarı-ömrü ( $t_{1/2}$ ), st	12.4	12.5–21.1	2.2–3.8	1.3–2.4
24 st'te DPP-4 inhib.	~80%	~80% (25 mg)	~55% (5 mg)	50% (100 mg)
Eliminasyon	Böbrek (çoğu değişmeden)	Safra (çoğu değişmeden)	Kraciğer ve böbrek Aktif metabolit	Böbrek >> Karaciğer İnaktif metabolit
Renal doz ayarlaması gerekiyor mu?	Evet	Hayır	Evet	Hafif bozuklukta gerekmez; orta ve ciddi KBY'de önerilmez
DPP-4 selektivitesi	>2600-kat vs DPP-8 >10.000-kat vs DPP-9	>10.000-kat vs DPP-8/9	>400-kat vs DPP-8 >100-kat vs DPP-9	>90-kat vs DPP-8
İlaç-ilaç etkileşimi	Düşük	Düşük	Güçlü CYP3A4/5 inhibitörleri	Düşük
Food effect	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

# DPP4 inhibitörleri Monoterapi Çalışmaları

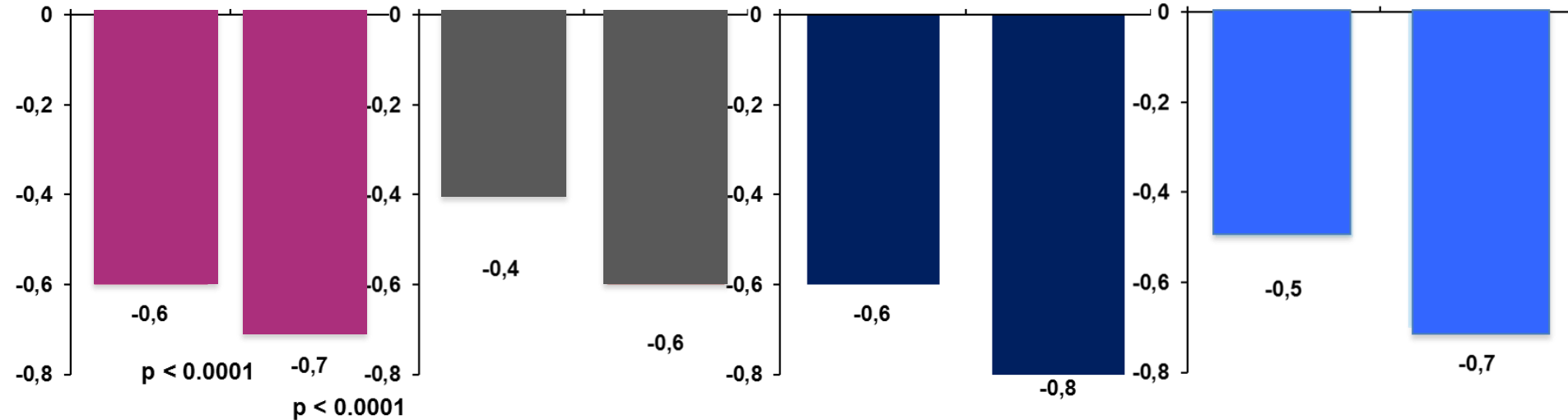
(Birebir karşılaştırma çalışmaları değildir.)

## Linagliptin<sup>1,2</sup>

## Saxagliptin<sup>3</sup>

## Sitagliptin<sup>4</sup>

## Vildagliptin<sup>5</sup>



Doz	5 mg QD	5 mg QD	5 mg QD <sup>‡</sup>	5 mg QD	100 mg QD	100 mg QD	50 mg BID	50 mg BID
HbA1 <sub>c</sub>	8.1%	8.0%	7.9%	8.0%	8.0%	8.0%	8.6%	8.4%
Hafta	18	24	24	24	18	24	24	24
n <sup>†</sup>	147	333	69	103	193	229	90	79


Kaynak: 1. Barnett AH, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:1145–1154. 2. Del Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:258–267. 3. Onglyza (saxagliptin) EU summary of product characteristics.

4. Januvia (sitagliptin) EU summary of product characteristics. 5. Galvus (vildagliptin) EU summary of product characteristics

# GLP-1 Agonistleri

- Exenatide
- Liraglutide
- Dulaglutide
- Albiglutide
- Lixisenatide



İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma şekli
	<b>Eksenatid(*)</b>	Byetta 5, 10 µg kartuş	Günde 2 kez 5 - 10 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
	<b>Liraglutid(*)</b>	Victosa 0.6, 1.2, 1.8 mg kartuş	Günde 1 kez 1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. İnjesiyon
<b>DPP-4 inhibitörleri</b>   	<b>Sitagliptin fosfat monohidrat</b>	Januvia 100 mg tb	100 - 200 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda veya kahvaltıdan önce
	<b>Saxagliptine 5 mg</b>	Onglyza	5 mg	Günde 1 kez
	<b>Vildagliptin(*)</b>	Galvus 50 mg tb	50 - 100 mg	Günde 1-2 kez, yemeklerden bağımsız

(\*)Ülkemizde mevcut değildir.

(\*\*)İnsülin dozları %50 azaltılmalı, karbonhidrat miktarı artırılmalıdır.

GLP-1A Tedavinin KV Yararı Var mı?

LEADER Trial

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 28, 2016

VOL. 375 NO. 4

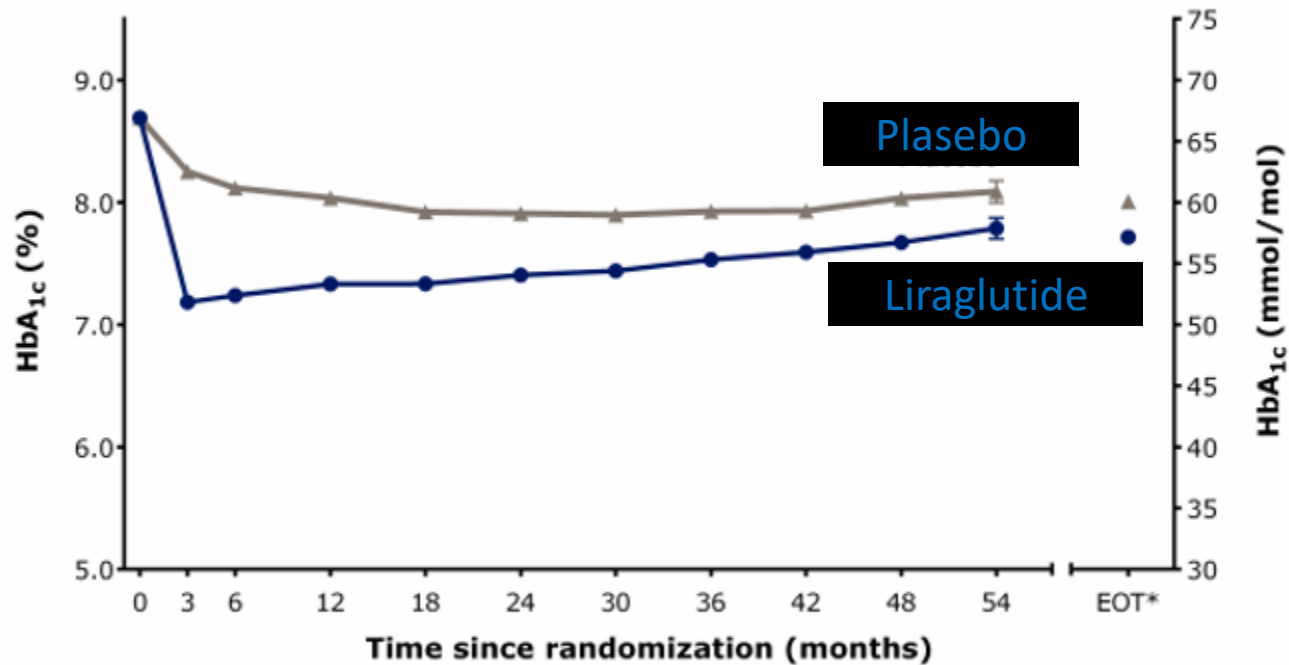
## Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

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\*

- Yüksek KVH Riski olan 9,340 T2D
- Ort yaş 64 yıl, A1c % 8.7, BKİ 32.5
- Liraglutide 1.8mg vs placebo (çift kör)

# Plaseboya Göre Orta Derecede A1c Azalması

**A HbA<sub>1c</sub>**

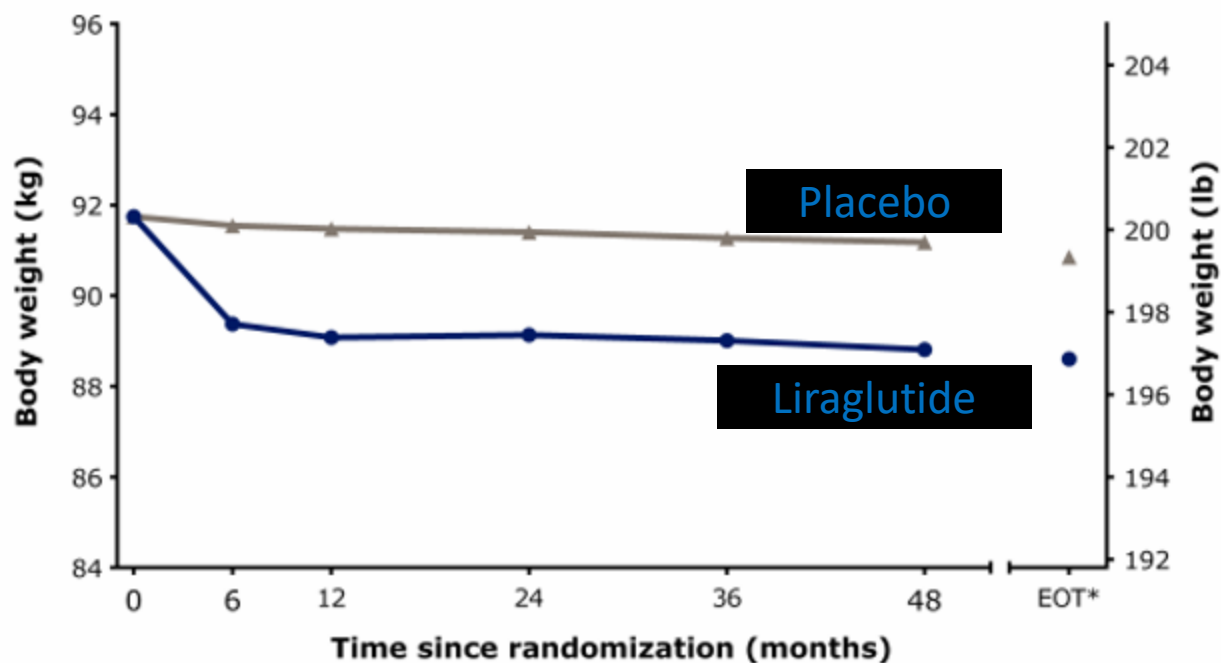


**Number of patients at each visit**

Liraglutide	4668	4402	4355	4295	4135	4034	3877	3810	2349	809	101	3705
Placebo	4672	4413	4355	4235	4030	3905	3742	3640	2303	756	87	3561

# Plaseboya Göre Orta Derecede Kilo Azalması

## B Body Weight

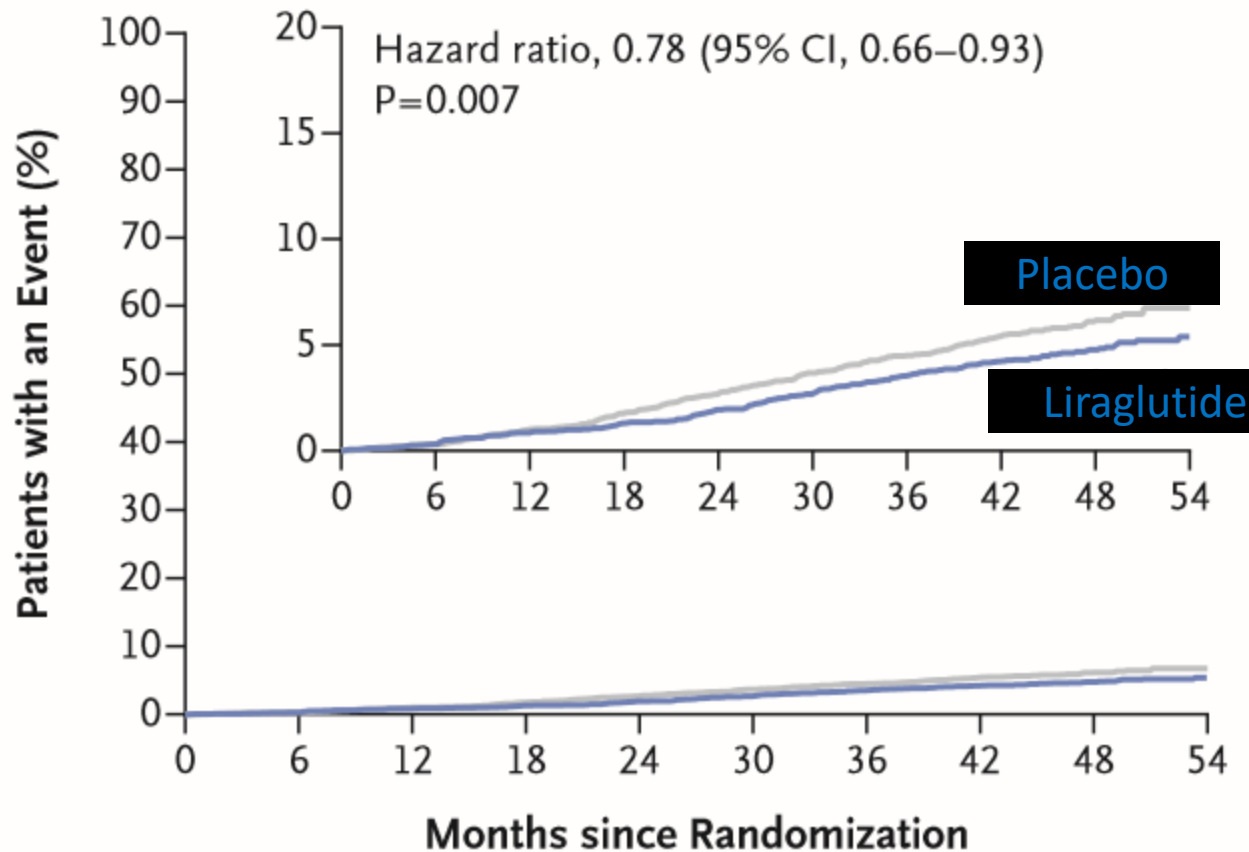


### Number of patients at each visit

Liraglutide	4667	4434	4324	4088	3835	824	3708
Placebo	4671	4423	4285	3970	3680	766	3555

# CV Ölüm Oranında % 22 Azalma

## B Death from Cardiovascular Causes



### No. at Risk

Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4267	1709	465

# LEADER Trial'ın Diğer Bulguları

- Tüm ölümlerde % 15 azalma
- Total MI % 14 azalma
- Nonfatal MI, strok veya KY nedeniyle hastaneye yatışta fark yok

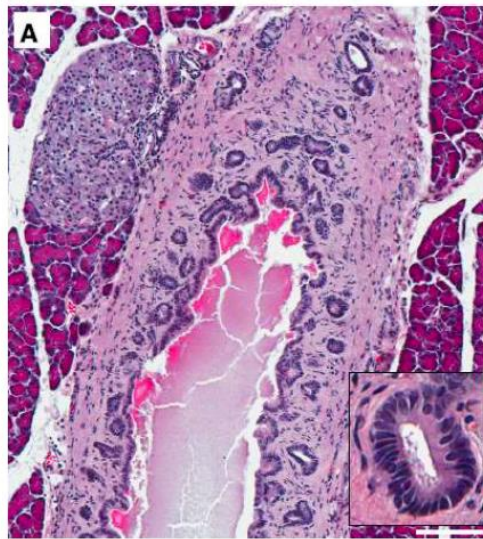
# LEADER Trial: LG İlişkili Yan Etkiler

- Toplam yan etkilerde fark yok
- *Daha az hipoglisemi*
- Bulantı nedeniyle ilacı kesme oranı daha fazla (% 1.6 vs 0.4)
- Pankreatit farkı yok
- 3.8 yıl sonra pankreas ca farkı yok (13 vs 5 vaka;  $p=0.06$ )



# Chronic GLP-1 Receptor Activation by Exendin-4 Induces Expansion of Pancreatic Duct Glands in Rats and Accelerates Formation of Dysplastic Lesions and Chronic Pancreatitis in the *Kras*<sup>G12D</sup> Mouse Model

Belinda Gier,<sup>1</sup> Aleksey V. Matveyenko,<sup>1</sup> David Kirakossian,<sup>1</sup> David Dawson,<sup>2,3</sup> Sarah M. Dry,<sup>2,3</sup> and Peter C. Butler<sup>1,3</sup>



Exendin-4 10 ug/kg for 12wks

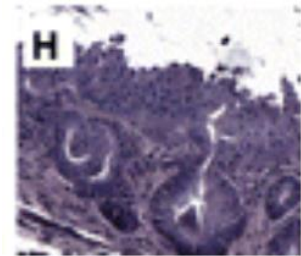
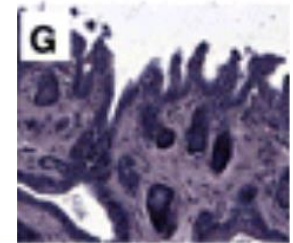
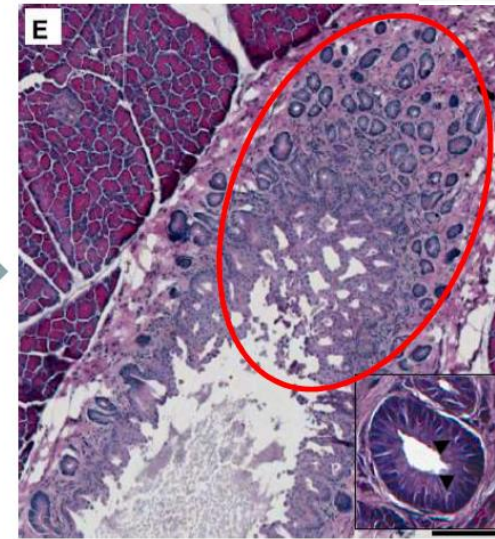
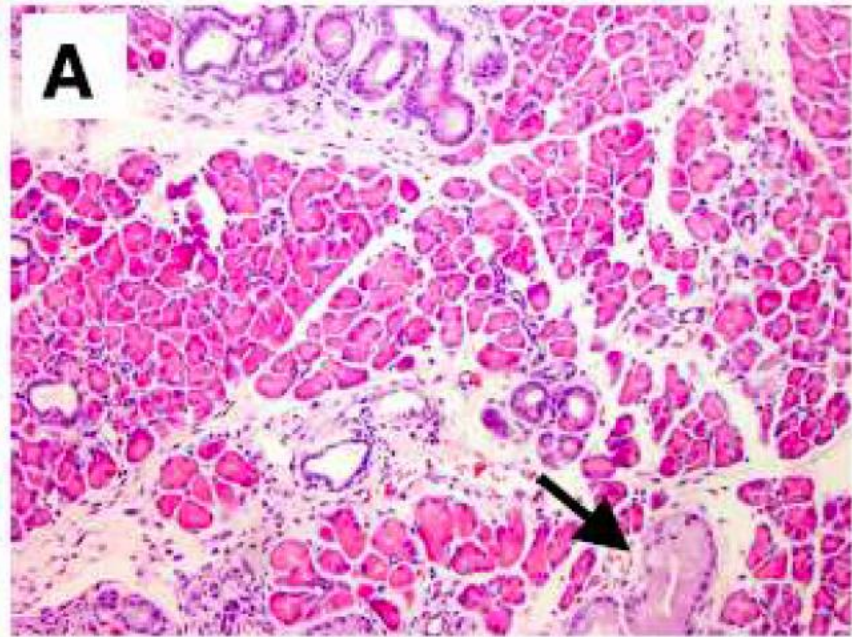


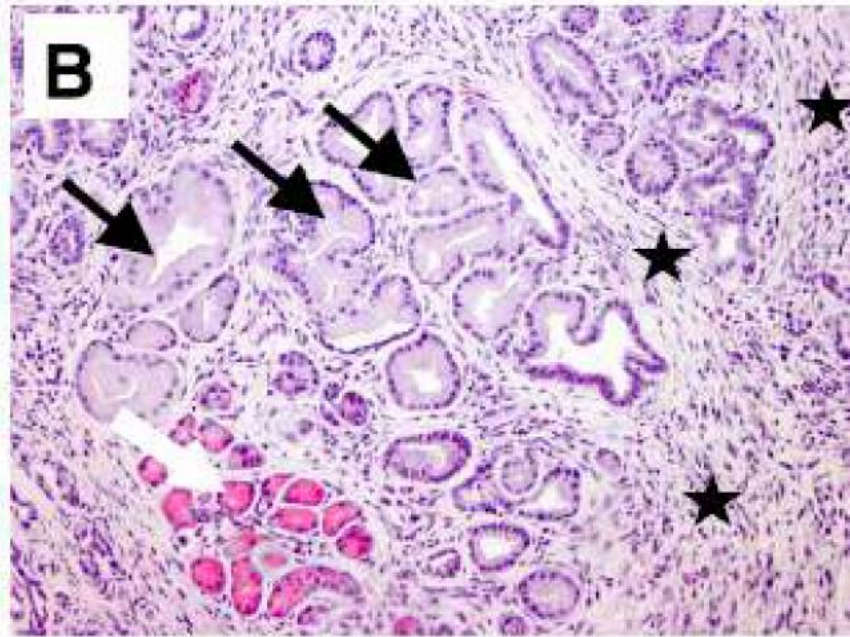
TABLE 1  
Analysis of the PDG compartment

	Control	Exendin-4
Number of PDGs/mm main duct	31 ± 4	52 ± 7*
PDG area (µm <sup>2</sup> )	910 ± 45	1,184 ± 102*
Main duct lining-to-length ratio	3.7 ± 0.3	5.0 ± 0.2†

Vehicle

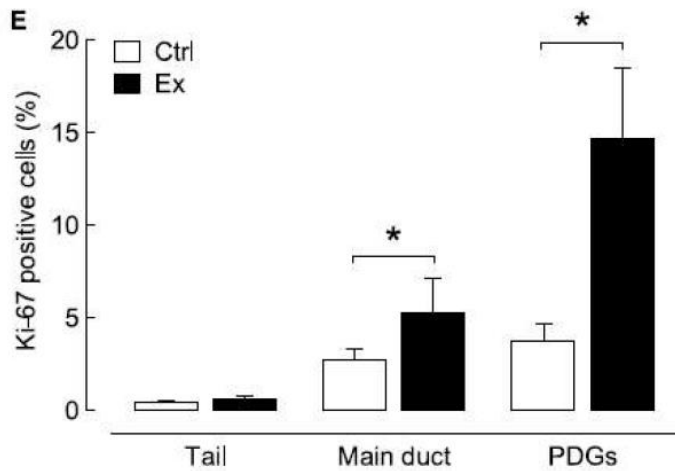
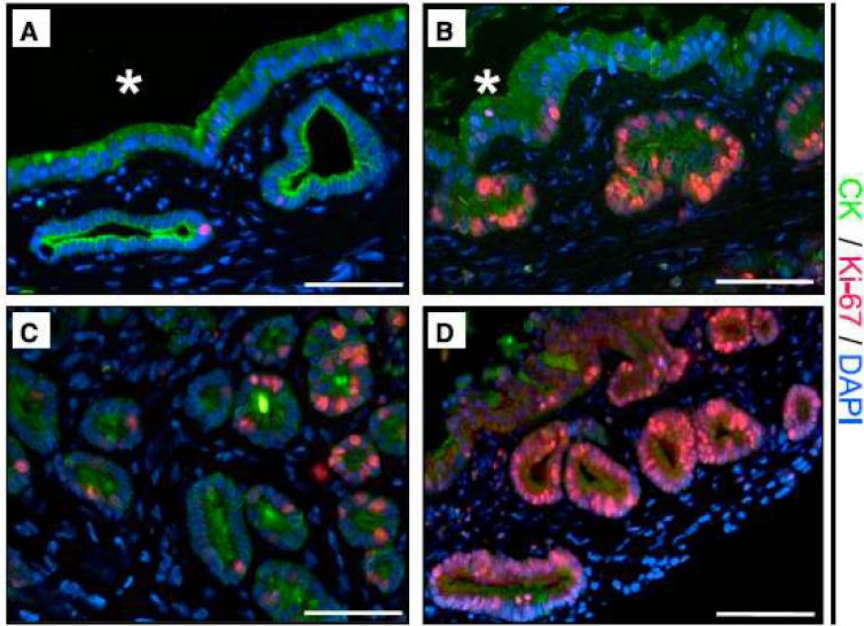


Exendin-4

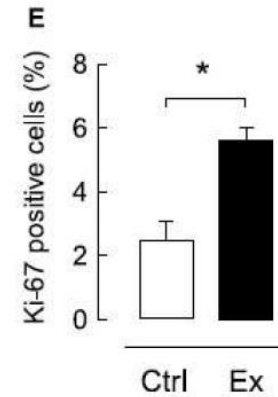
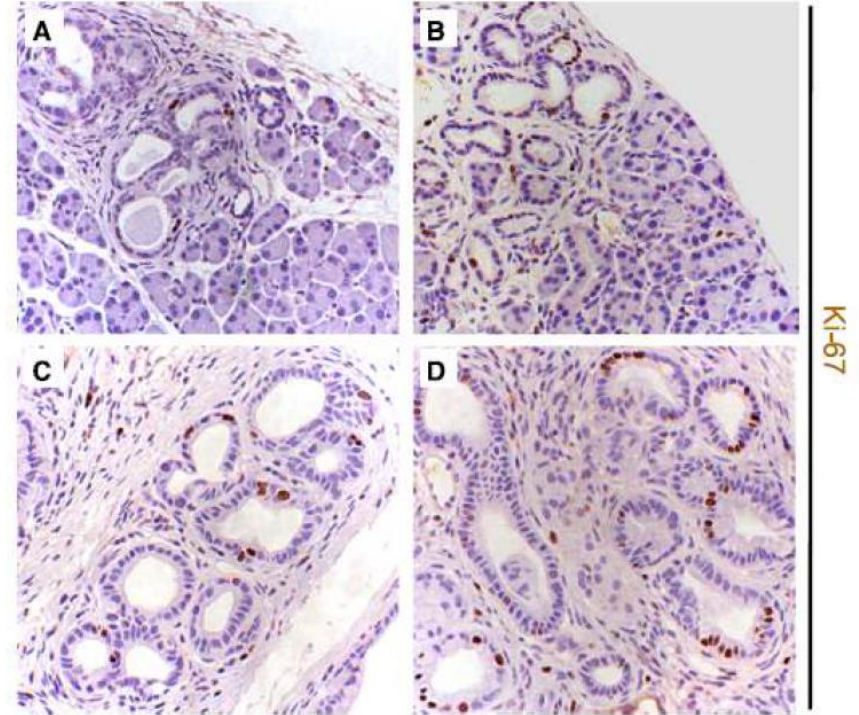


- Scant residual intact acini
- Extensive inflammation and fibrosis
- More frequent PanIN

## Pancreatic duct gland cell replication (rat)



## Duct cell replication (Kras<sup>G12D</sup> mouse)



# DPP-IV inhibitörleri

- Kilo kaybı
- Orta derecede etkin
- Kullanımı kolay

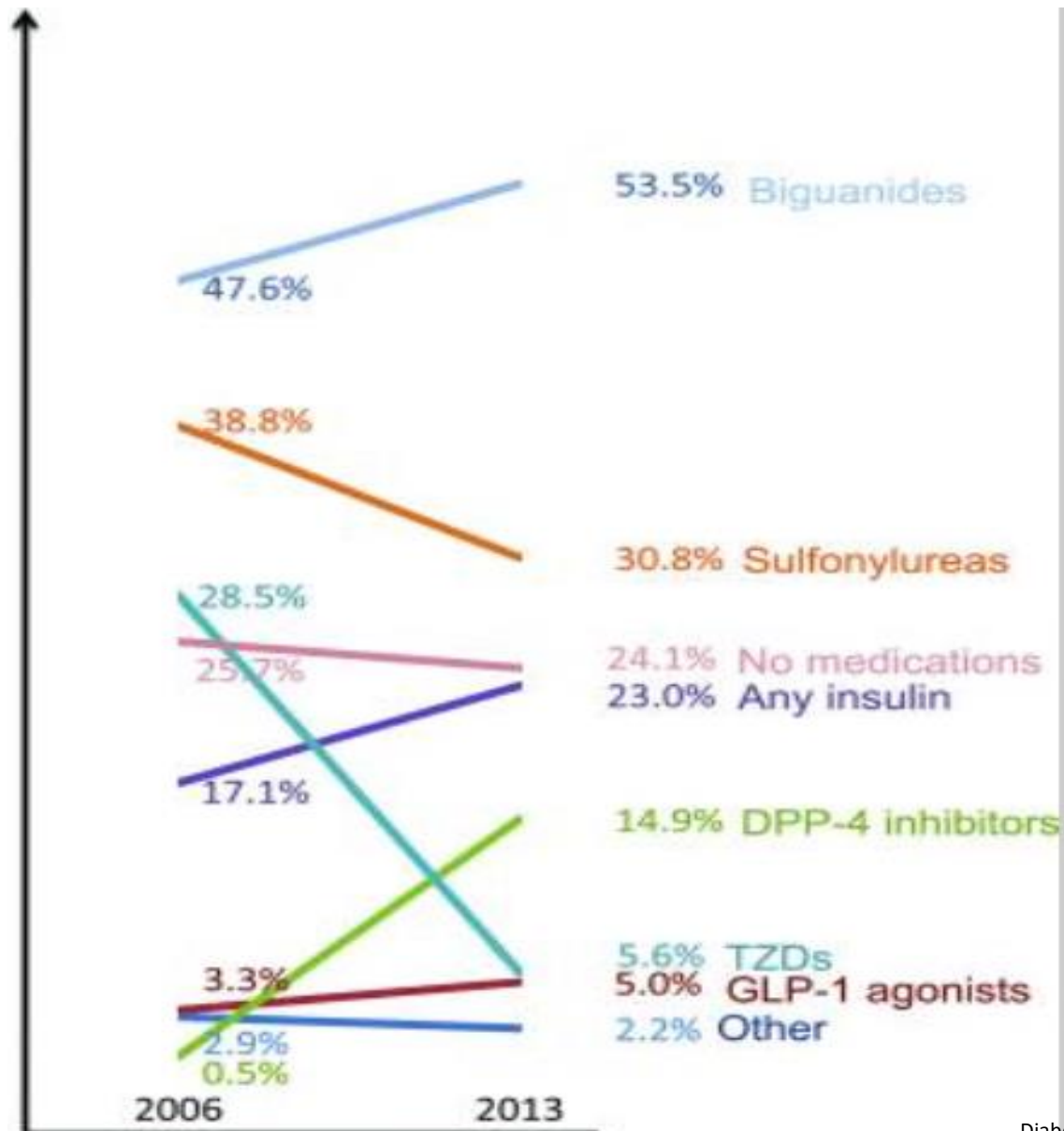
- Kalb yetersizliğinde artış(?)
- Etkinlik orta derecede
- Pankreatit(?)
- Pankreas neoplazisi(???)

# GLP-1 Analogları

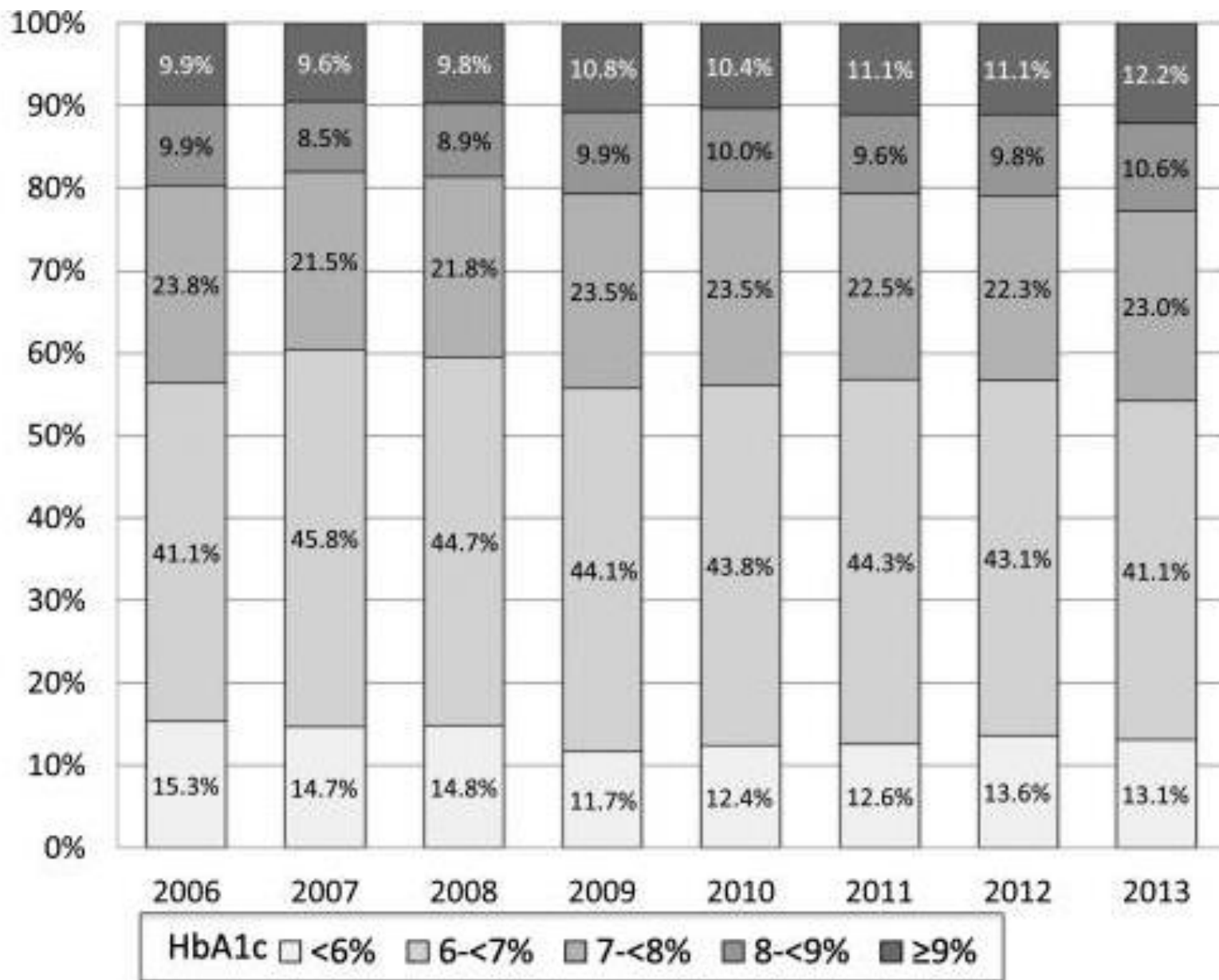
- Kilo kaybı
- Kardiyak risk azalması
- Hipoglisemi yapmaz
- Orta derecede etkin

- Enjeksiyon
- GIS yan etki
- Pankreatit(?)
- Pankreas neoplazi (??)

# 2006 – 2013 Tedavi Yaklaşımındaki Değişimler



**Proportion of Patients with Type 2 Diabetes**



# “SAHA” Esastır.

	....../2018	....../2018	....../2018	....../2018	....../2018	....../2018	....../2018
	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar	Pazartesi	Salı
Akşam tok 2. saat	170	190	250	220	192	200	242
Sabah Aç	189	156	184	138	190	150	130
Sabah tok 2. saat	220	180	190	240	200	230	200
Öğle yemek öncesi	190	150	200	140	130	120	110
Öğle tok 2. saat	210	180	180	200	210	300	290
Akşam yemek öncesi	180	120	140	120	130	120	170
Akşam tok 2. saat	200	240	230	200	220	300	280

“Tok” kelimesinin anlamı “İLK LOKMADAN İTİBAREN İKİNCİ SAAT SONUNDA ölçülen şeker değeridir.

	....../2014	....../2014	....../2014	....../2014	....../2014	....../2014	....../2014
	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1.	123			128			
2.	131			107			
ek		125					
2.		145					
mek			120				
2.			118				

2. Kontrol



# Özet

- Hastayı değerlendiririm, hedefimi saptarım
- Yapılan yanlışları saptarım
- İlaç dışı yapılması gerekenleri yeniden düzenlerim
- Hipertrigliseridemi varsa düzeltirim
- Beta hücre rezervini araştırırım
  - Yetersiz: İnsulin
  - Yeterli: OAD kombinasyonları

