

KAN ŞEKERİNİ DÜZENLEYİCİ İLAÇLAR

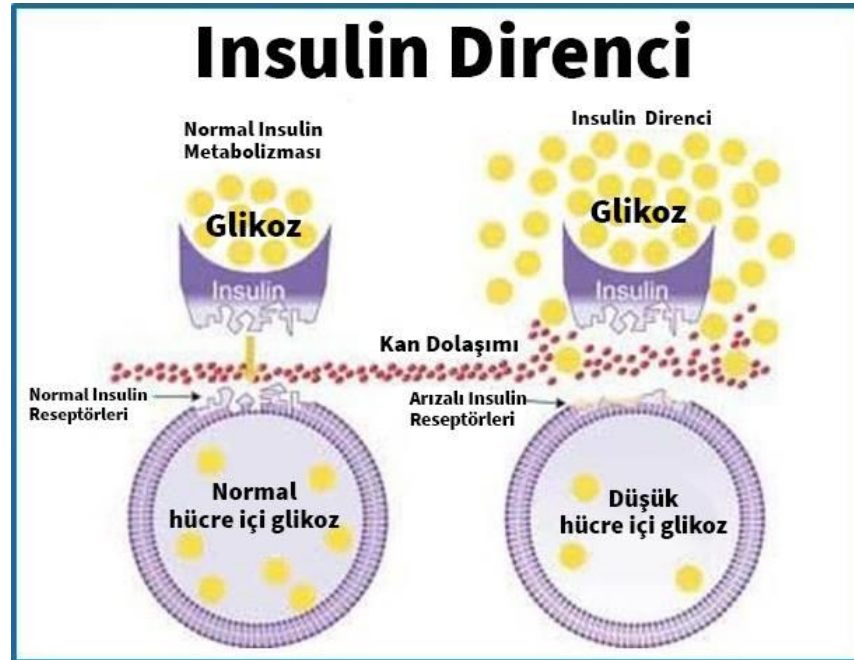
-ORAL ANTİDİYABETİKLER-

Dr. Emel SAĞLAM

17.11.2023

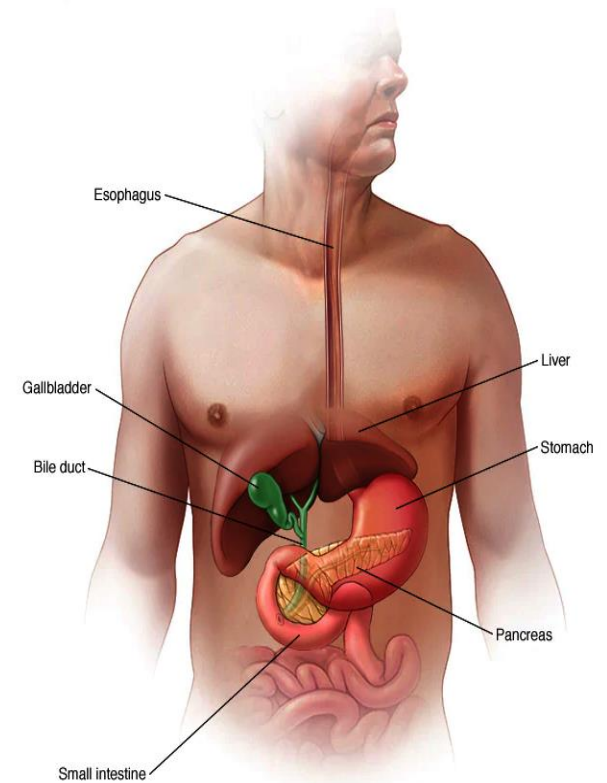
DİYABET (ŞEKER HASTALIĞI) NEDİR?

İnsülin eksikliği ya da var olan insülinin etkisindeki bozukluklar sonucunda oluşur.



İNSÜLİN

- ▶ Pankreas ismindeki organımızdan salgılanan bir hormondur.
- ▶ Pankreas karın boşluğumuzun iç ve arka kısmında mide ve barsaklarımıza komşu, yaprak şeklinde bir organdır.

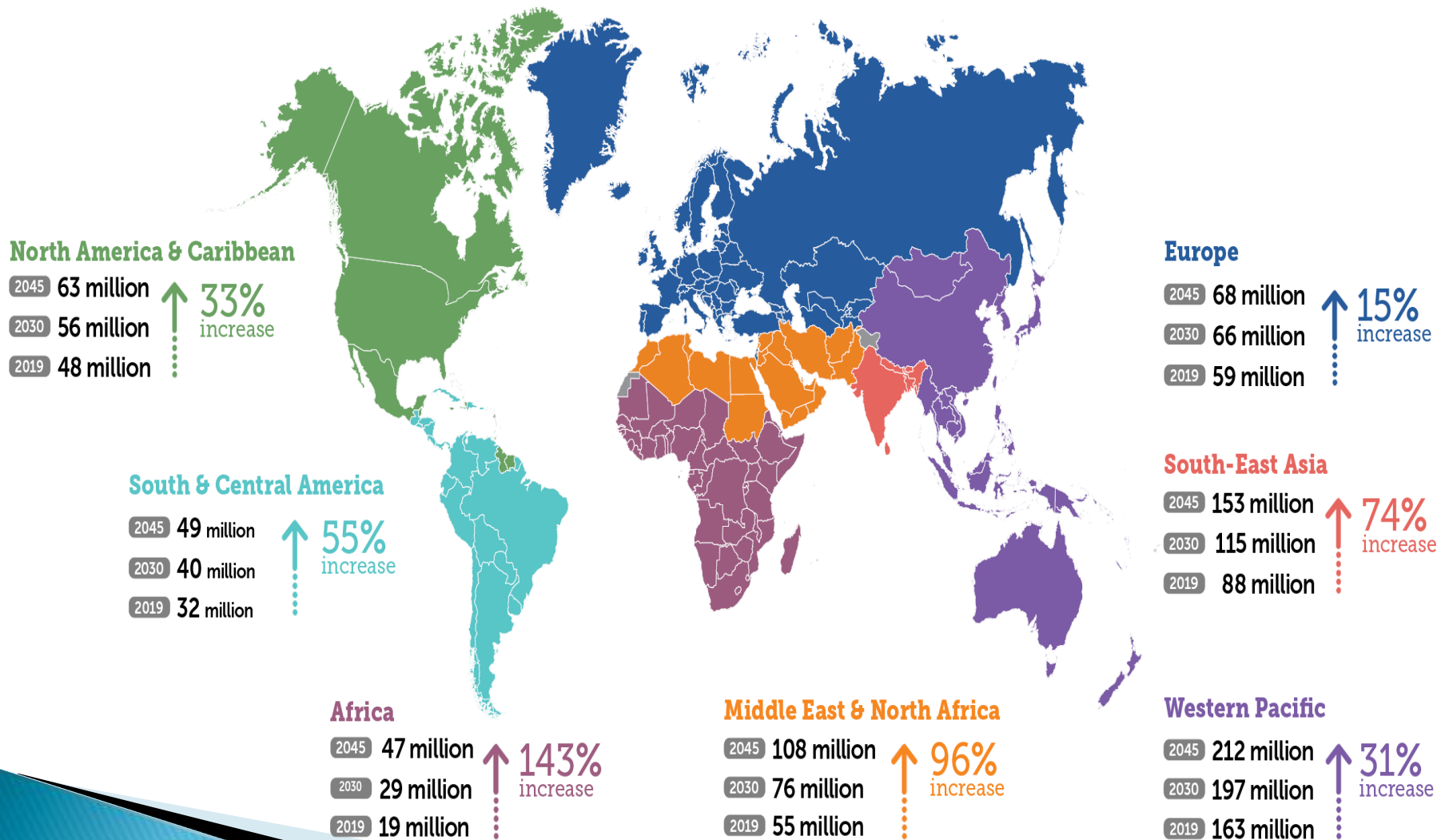


İNSÜLİN

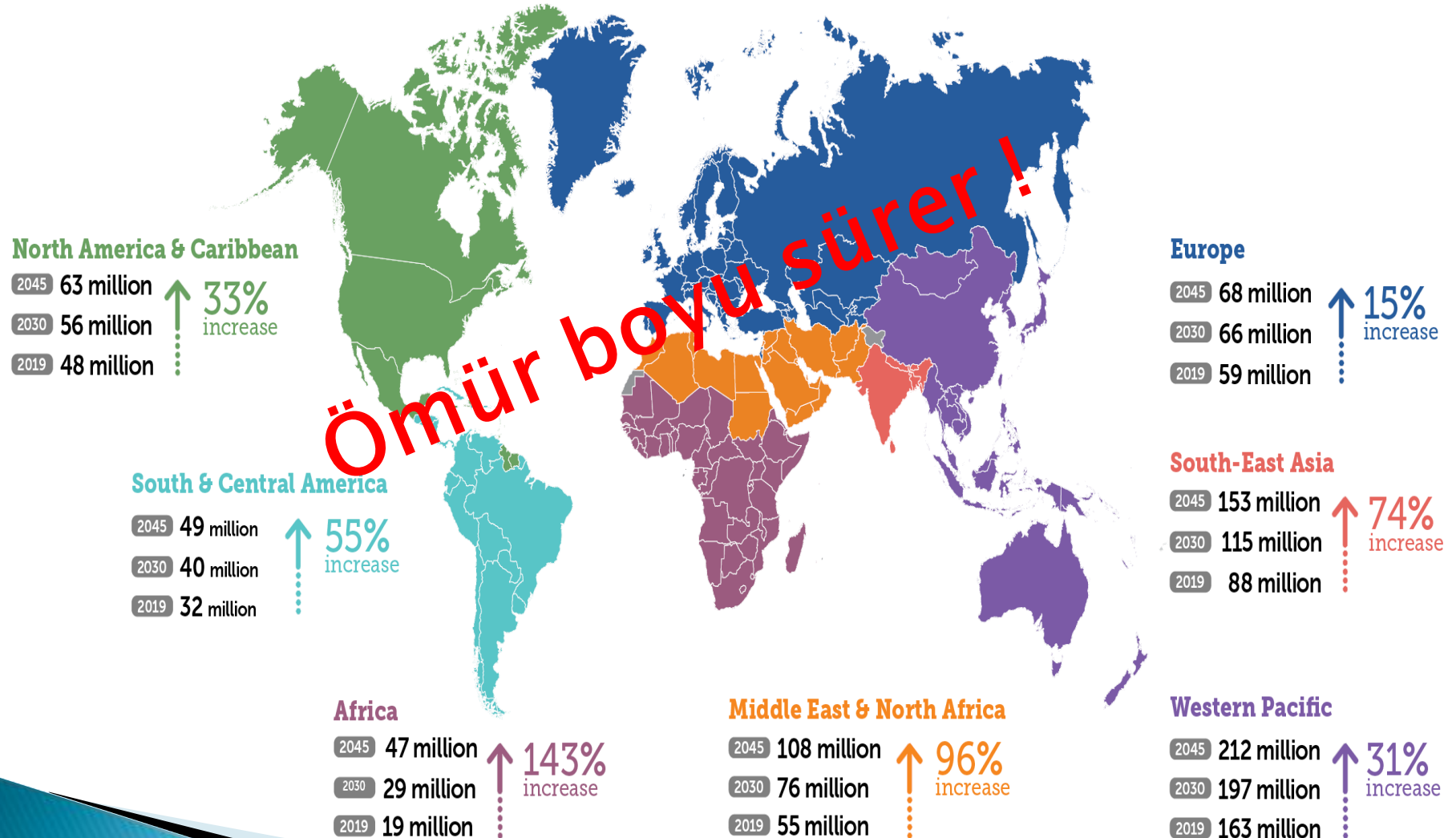
- ▶ İnsülinin görevi kanımızdaki şekerin hücrelerimizin içine girmesini sağlamaktır.
- ▶ İnsülin eksikliğinde kanımızdaki şeker, hücrelerin içine giremediği için yükselir.
- ▶ Bu durum etkin şekilde tedavi edilmezse çok çeşitli ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir



Number of people (20–79 years) with diabetes globally and by IDF Region



Number of people (20–79 years) with diabetes globally and by IDF Region



DİYABETİN SINIFLANDIRILMASI

- Tip 1 Diyabet
- Tip 2 Diyabet
- Diğer



TİP 1 DİYABET

- ▶ Pankreastan salınan **insülin**in yokluğuna bağlı olarak gelişir.
 - ▶ Tedavide **mutlaka insülin** gereklidir.
 - ▶ Her yaşta ortaya çıkabileceği gibi **en sık 30 yaş** öncesi gelişir.
 - ▶ Diyabet **semptomları ani** olarak başlar.
 - ▶ Hastalarda **genellikle kilo kaybı** vardır.
- 

TİP 2 DİYABET

- ▶ **En sık** görülen diyabet tipidir.
- ▶ Hastalar genellikle **ailesinde** diyabetli yakını olan, **kilolu**, **45 yaş**ın üstündeki kişilerdir.
- ▶ Çoğu vakada tanı rastlantısal olarak konabilir.
- ▶ Başlangıçta insülin üretimi tamamen bozulmamıştır ve ağızdan kullanılan **OAD** ile tedavi edilebilir.
- ▶ Fakat zamanla, bir çok hastada insülin tedavisi gerekmektedir



Klinik Özellikler	T1DM	T2DM
Başlangıç yaşı	Genellikle ≤ 30 yaş	Genellikle ≥ 30 yaş
Başlangıç şekli	Genellikle akut, semptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik
Ketozis	Sıklıkla var	Sıklıkla yok
Başlangıç kilosu	Genellikle zayıf	Genellikle fazla kilolu/obez
Ailede diyabet yükü	Yok veya belirgin değil	Yoğun
C - peptid	Düşük	Normal / Yüksek / Düşük
Otoantikör (ICA, AntiGAD, IA2Ab, IAA)	Genellikle pozitif	Negatif
Otoimmün hastalık birlikteliği	Var	Yok

DIYABET TEDAVİ PLANI

1. EĞİTİM
2. DİYET
3. EGZERSİZ
4. **OAD** ve/veya İNSÜLİN TEDAVİSİ







EĞİTİM



ANTİDİYABETİK İLAÇ SEÇİMİ

- ❖ İlaç ve ilaç kombinasyonu seçiminde ilaçların;
 - ✓ **HbA1c'**yi düşürmedeki etkinlikleri,
 - ✓ **yan etkileri**
 - ✓ **maliyetleri** göz önünde bulundurulur.
- ❖ En iyi kan şekeri kontrolü sağlayan, en az yan etki ve en az maliyeti olan seçenek tercih edilir.
- ❖ Diyabetli her bireye farklı ilaç tercih edilir.

İlaçların etkili oldukları hedef organlar farklıdır!...

α -glukosidaz
inhibitörleri

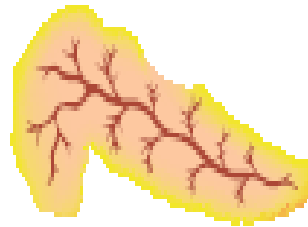
Mide boşalması
barsakta glukoz
emilimi



Karbonhidratların
parçalanmasını
ve emilimini azaltır.

Sulfonilüreler/
meglitidler/
DPP 4/GLP-1A

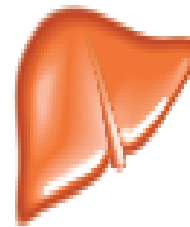
Bozulmuş
insülin



İnsülin sekresyonunu
arttırır.

Biguanidler
Thiazolidinedionlar

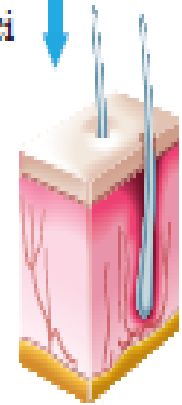
Artmış glukoz
üretimi



Glukoz çıkışı ve
insülin yanıtını
arttırarak direnci azaltır.

Thiazolidinedionlar
Biguanidler

Kas ve yağ
dokusunda
insülin direnci



İnsülin yanıtını
arttırarak
direnci azaltır.

ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

1. İnsüline yanıtı artıranlar (insülin direncini azaltanlar)
 2. İnsülin salgılatıcılar
 3. Barsaktan karbonhidrat emilimini geciktirenler
 4. İncretin bazlı tedaviler
 5. Böbrekten glukoz geri emilimini azaltan ilaçlar
- 

1. İnsüline yanıtı arttıranlar

Jenerik Adı	Ticari Adı	Günlük Doz	Alınma Zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	Glucophage, Metfull eff 500, 850, 1000 mg; Glifor, Diaformin, Glange, Gluforce, Matofin 850, 1000 mg; Gluformin retard, Glukofen retard 850 mg; Glukofen 1000 mg	500-2550 mg	Günde 1-3 kez yemekte veya tok
Metformin Uzun Salımlı	Diaformin XR, Glifor SR, Matofin XR 500 mg; Glucophage XR*, Glumetza* 500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez yemekte veya tok tercihen akşam
B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	Actos 15, 30 mg; Dialic 15, 30, 45 mg Dropia, Glifix, Pioforce, Piogtan, Piondia 15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

*Ülkemizde yok.

1. İnsüline yanıtı arttıranlar–Biguanidler



(Glucophage, Matofin, Metfull eff, Glifor, Diaformin, Glange, Gluforce, Glukofen, Gluformin retard, Glukofen retard.)

METFORMİN

- Glikozun kas ve yağ dokusuna alımını ve kullanılmasını artırır.
- İştahı, hepatik glikoz üretimini, barsaktan glikoz emilimini azaltır.
- Yemekle birlikte/tok karnına



METFORMİN– Yan Etkiler

- Diyare
- Bulantı, kusma
- İştahsızlık
- Abdominal dolgunluk
- Ağızda metalik tat
- Midede yanma hissi
- Laktik asidoz



METFORMİN KULLANIMINDA DİKKAT



- **Böbrek ve karaciğer** hastalığı olanlara,
- Fazla **alkol** alanlara verilmemelidir.

- VitB12 eksikliği
- Akut MI
- KKY Evre 4
- Gebelik

- **Yaşlılarda** (80 yaş üzeri) ancak böbrek fonksiyonları normal olmak koşulu ile verilebilir.

METFORMİN KULLANIMINDA DİKKAT



- Koroner anjio !!!

Kontrast nefropatisi riski sebebiyle 24 sa
öncesinde kesilmeli

- 18-FDG Pet/CT !!!

Özellikle intestinal sistemde yalancı pozitif tutulum
– artefakt oluşumu

- Film çekimi gibi sebeplerle iyotlu ilaç alacak veya
ameliyat geçirecek olanlara verilmemelidir.

1. İnsüline yanıtı arttıranlar–Glitazonlar



(Actos, Dialic, Drobia, Dyndion, Glifix, Pioforce, Piogtan, Piondia, Pixart)

Glitazonlar (Thiazolidinedionlar)

Etki:

- İnsüline olan duyarlılığı artırarak glikozun daha iyi kullanılmasını sağlarlar.
- Özellikle **tokluk kan şekerini** düşürürler.

Kullanım Özelliği:

- Yemekle çok ilişkili değil
 - Yemekten 30 dk sonra etki artar
- 

Glitazonlar– Yan Etkiler

- Hepatotoksisite
 - Periferik ödem
 - Kilo artışı
 - Anemi
 - LDL↑
 - Baş ağrısı
 - Hipoglisemi
- 

GLİTAZON KULLANIMINDA DİKKAT



- Genellikle tedaviye ikinci ilaç olarak eklenir.
- Bacaklarda ödem yapabilir.
- **Kalp yetersizliğini** açığa çıkarabilir veya mevcut kalp yetersizliğini ağırlaştırabilir.
- **Kemik erimesi ve kırık riski** artabileceğinden dikkatli olunmalıdır.
- Erkeklerde mesane kanseri riskini artırabileceği kuşkusu nedeniyle tıbbi kontroller aksatılmamalıdır.

GLİTAZON KULLANIMINDA DİKKAT



- MI ??? : Rosiglitazon piyasadan çekilme sebebi
- Mesane Ca ??? : Pioglitazon son dönemde aklandı ama şüphe ?
- Ödem
- KKY
- Osteoporoz
- KCFT x 2.5 kat
- KBY ödem ???

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Pioglitazon	15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Rosiglitazon(*)	4, 8 mg tb	2-8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

2. İnsülin salgılatıcılar

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sulfonilüre grubu (II. kuşak SU grubu ilaçlar)			
Glipizid	5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı form	2.5, 5, 10 mg tb	5-10 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı form	30, 60 mg tb	30-120 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	2.5, 3.5, 5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)			
Repaglinid	0.5, 1, 2 mg tb	1.5-6 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	180-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

2. İnsülin salgılatıcılar– Sülfonilüreler



(Betanorm, Diamicron)

Sülfonilüreler

Etki:

- Pankreasın beta hücrelerinden endojen insülin salınımını artırır,
- Karaciğerden glikoz çıkışını azaltır,
- Hedef dokularda (karaciğer, kas, yağ) insülinin etkisini ve glikoz kullanımını artırır.

Kullanım Özelliği:

- Bu grup ilaçların tümü yemekten **15–30 dakika önce** alınmalıdır.

Sülfonilüreler–Yan etkiler

- Hipoglisemi
- Kilo artışı
- Alerji
- Deri döküntüleri
- Yüzde kızarıklık ve sıcaklık hissi
- Karaciğer enzimlerinde yükselme



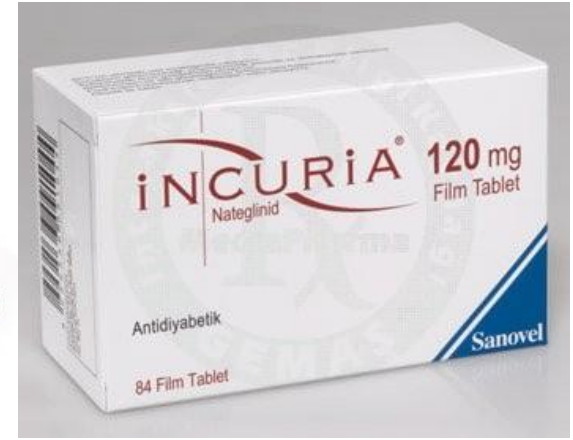
SÜLFONİLÜRE KULLANIMINDA DİKKAT



➤ Hipoglisemi !!!!!!!!!

- İleri yaş, alkol kullanımı, beslenme bozukluğu ve böbrek yetersizliği durumlarında hipoglisemi riski artar.
- Hipoglisemiden korunmak için ilaca küçük dozla başlanır, yavaş yavaş arttırılır.
- Evde kan şekeri ölçümü yapılmalıdır.
- Ara öğünler aksatılmamalıdır.

2. İnsülin salgılatıcılar–Glinidler



Glinidler

Etki:

- Glikoza bağı olarak insülin salınımını artırır,
- Postprandiyal hiperglisemiye önler.

Kullanım Özelliği:

- Yemekten 5–15 dk önce veya yemekle birlikte
- Öğün atlanacağı zaman alınmamalıdır.

Glinidler–Yan etkiler

- Hipoglisemi riski SÜ'lere göre daha az
 - Daha az kilo artışı
 - Bulantı
 - Diyare
 - Baş dönmesi
- 

3. Barsaktan karbonhidrat emilimini azaltanlar

Jenerik Adı	Ticari Adı	Günlük Doz	Alınma Zamanı
Akarboz	Acanis, Acnor, Arokan, Glucar, Glucobay, Glynose 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 3 kez yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol	Glyset 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 1-3 kez yemeğin başlangıcında

Ana öğünlerde yemeğin ilk lokması ile birlikte

3. Barsaktan karbonhidrat emilimini azaltanlar



Akarboz

- ▶ Bağırsakta karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonu geciktirir
 - ▶ Tokluk kan glukozunu düşürür
 - ▶ Hipoglisemi riski düşük
 - ▶ Kilo nötr
 - ▶ Sistemik etki yok
- 

Akarboz

- Tek endikasyon reaktif hipoglisemi !!!

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Akarboz	50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol	25, 50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeğin başlangıcında

4. İnkreatin bazlı

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
İnkretin mimetik (GLP-1A)	Eksenatid	5, 10 µg kartuş	Başlangıç dozu: 10 µg İdame: 20 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
	Eksenatid XR ^(*)	2 mg flakon, kartuş	2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Liraglutid	6 mg/ml kartuş	Başlangıç dozu: 0.6 mg İdame: 1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon
	Liksisenatid	150 µg/3 ml hazır kalem	10-20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce s.c. injeksiyon
	Albiglutid	30-50 mg kartuş	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Dulaglutid	0.75 mg/0.5 ml, 1.5 mg/0.5 ml tek doz hazır kalem	0.75-1.5 mg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
	Semaglutid ^(*)	(1.34 mg/ml) 0.25-0.5 mg ve 1 mg dozlu kalem	Başlangıç dozu: 0.25 mg İdame: 0.5-1 mg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
İnkretin artırıcı (DPP4-i)	Sitagliptin	25, 50, 100 mg tb	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	50 mg tb	100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5, 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin ^(**)	6.25, 12.5, 25 mg tb	25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

4. İnkreatin bazlı

İnkretin artırıcı (DPP4-İ)	Sitagliptin	25, 50, 100 mg tb	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	50 mg tb	100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5, 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin ^(**)	6.25, 12.5, 25 mg tb	25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

DPP-4 inhibitörleri (Dipeptidil peptidaz 4)



DPP-4 inhibitörleri (Dipeptidil peptidaz 4)

- Gıda alımından sonra vücutta ince barsaklarda salgılanan ve kan glukoz seviyesini dengeleyen GLP1(glukagon like peptid 1) ve GIP (Gastric inhibitory peptide) hormonları üzerinde etkilidir.
- Bu hormonlar DPP-4 dediğimiz bir enzimle yıkılırlar.
- Bu ilaçlar DPP4 enzimini baskılayarak GLP1 ve GIP seviyesini dengelenmekte ve kan şekeri kontrolü fizyolojik yolla sağlanmaktadır.
- İncretinlerin yemek sonrası yıkımını geciktirir
- Sadece Tip 2 diyabet tedavisinde

DPP-4 inhibitörleri–Yan etkiler

- Bulantı, kusma
 - Hipoglisemi
 - Ciddi hipersensitivite reaksiyonları
 - Distansiyon
 - Periferik ödem
 - Baş ağrısı
 - Baş dönmesi
- 

DPP4 inh KULLANIMINDA DİKKAT



- En önemli yan etkisi bulantıdır.
- Doyma hissi başladığında yemeye son vermek bulantıyı azaltır.
- Zaman içinde bulantı ortadan kalkar.
- Nadiren de olsa pankreatit riskini arttırır.

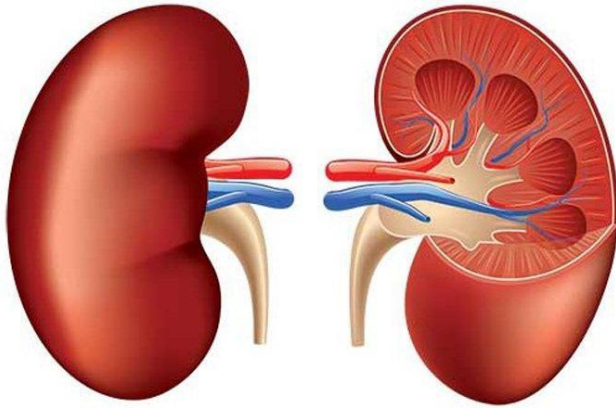
DPP4– GFR



- eGFR<30 ml/dk klinik çalışmalarda doz azaltılarak kullanılması önerilmektedir.
- eGFR<15 ml/dk DPP–4 kontrendikedir.
- Linagliptin diyaliz hastaları da dahil doz ayarlamasına gerek olmadan tüm hastalarda kullanılabilir.

5. Böbrekten Glukoz Geri Emilimini Azaltan (Glukozun Böbrekten Atılmasını Artıran)

Sodyum Glukoz Ko-transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri



Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Canagliflozin ⁽¹⁾	100-300 mg tb	100-300 mg	Günde 1 kez, tercihen 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	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız

SGLT-2 İnhibitörleri

- Renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır
- İnsüliniden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden, diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilir
- **Kilo kaybı** sağlarlar.

SGLT-2 İnhibitörleri

- Kilo kaybı (ort. 2 kilo – klinik pratik çok daha fazlası!)
 - Hipoglisemi riski yoktur /düşüktür
 - Kan basıncını ↓
 - Ürik asit düzeyini ↓
 - Albüminüri ↓
- 

SGLT-2 İnhibitörleri- Yan etkiler

- Poliüri / Sıvı kaybı
- Hipotansiyon
- Öglisemik ketoasidoz
- Dehidratasyon dikkat (Loop diüretik kullanımı /yaşlı hastada)
- Baş dönmesi
- LDL ve kreatinin ↑(başlangıçta)
- Genito-üriner enfeksiyon
- Nadiren Fournier gangreni
- **Klasik OAD'lere göre daha pahalıdır**

Tüm kılavuzlarda diyabet tedavisi

Hastanın;

- ❑ yaşam tarzı,
- ❑ alışkanlıkları,
- ❑ aterosklerotik kalp hastalığı ve
- ❑ kronik böbrek hastalığı,
- ❑ alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYK) / steatohepatit (NASH) başta olmak üzere eşlik eden sorunları,
 - hipoglisemi riski,
 - diyabet komplikasyonlarının varlığı,
 - tedavi maliyeti,
 - diyabet süresi ve
 - daha önceki glisemik kontrol derecesi

**** hastanın da tercihi dikkate alınarak planlanması önerilmektedir.**

ÖZELLİKLER		MET	SU/GLN	PİO	DPP4-i	GLP-1RA	SGLT2-i	AGİ	İNS
Glisemiği düşürme gücü		↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑	↑↑↑
Maliyet		↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑-↑↑↑
Kilo değişimi		↓/↔	↑↑	↑↑	↔	↓↓	↓	↔	↑↑↑
Hipoglisemi riski		↔/↑	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑↑
Ödem riski		↔	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↑
Kırık riski		↔	↔ !..	↑↑	↔	↔	↔/↑	↔	↔ !..
ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TERCİH EDİLME DURUMU	Diyabet süresi >15 yıl	✓✓	!..	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓✓
	Uzun süreli hiperglisemi	✓✓	✓	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓✓
	İleri yaş (>75 yaş)	✓	✓GLN	✓!..	✓✓	✓!..	✓!.. / X	✓	✓Bazal
	KVH/yüksek KV risk	✓	✓!..	✓-✓✓	✓	✓✓	✓✓	✓	✓
	Kalp yetersizliği	✓!..	✓!..	X	✓!.. / X	✓	✓✓	✓	✓✓
	Hiper/dislipidemi	✓✓	✓	✓!..	✓	✓	✓!..	✓	✓✓
	İleri DM komplikasyonları	✓	✓!..	✓!..	✓	✓!..	✓	✓!..	✓✓
	Yağlı karaciğer hast.	✓	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓	✓✓
	Kronik böbrek hast. ilerleme	✓!.. / X	✓!.. / X	✓!.. / X	✓!.. / X	✓!.. / X	✓✓	✓!.. / X	✓✓
	Nörokognitif disfonksiyon	✓	✓!.. / X	✓!.. / ?	✓!.. / ?	✓	?	?	✓✓
	Yaşam beklentisi <5 yıl	✓	✓!.. / X	✓!.. / X	✓✓	✓	✓!..	✓!..	✓✓
	Akut hast./Eşlik eden ciddi sistemik hast.	✓!.. / X	✓!.. / X	✓!.. / X	✓!..	✓!..	X	✓!..	✓✓



*Dinlediğiniz
için
teşekkürler*