

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE KULLANILAN ORAL İLAÇLAR

~

SÜLFONİLÜRERLER

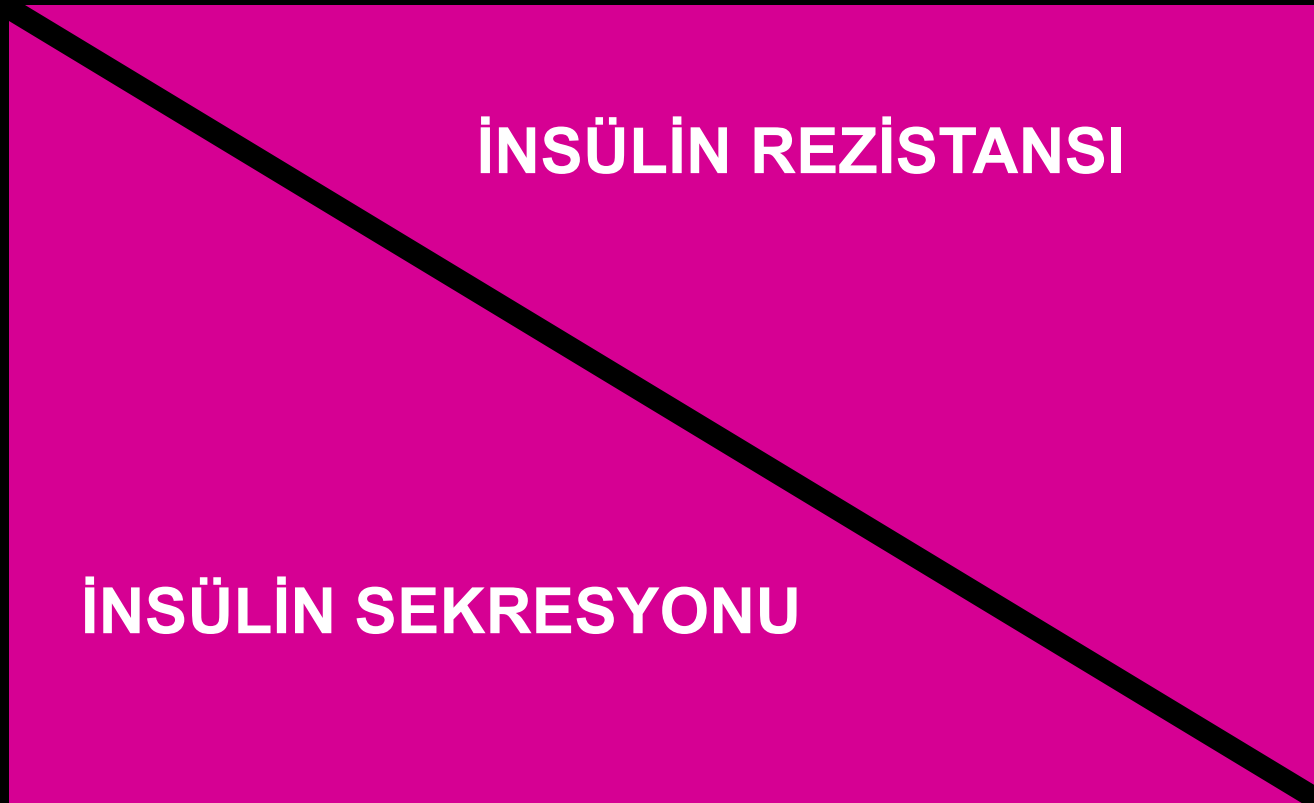
Doç. Dr. Erdinç ERTÜRK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji Bilim Dalı

Ekim 2001-Balıkesir

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS FİZYOPATOLOJİSİ



TİP 2 DİYABETES MELLİTUS GELİŞİMİ

**NORMAL
GLUKOZ
TOLERANSI**

BAG (IFG), BGT (IGT)

DİYABETES MELLİTUS



**Genel
Popölasyon**

**İnsülin
Rezistansı**

**Postprandial
Hiperglisemi**

**Açlık
Hiperglisemisi**

Normal

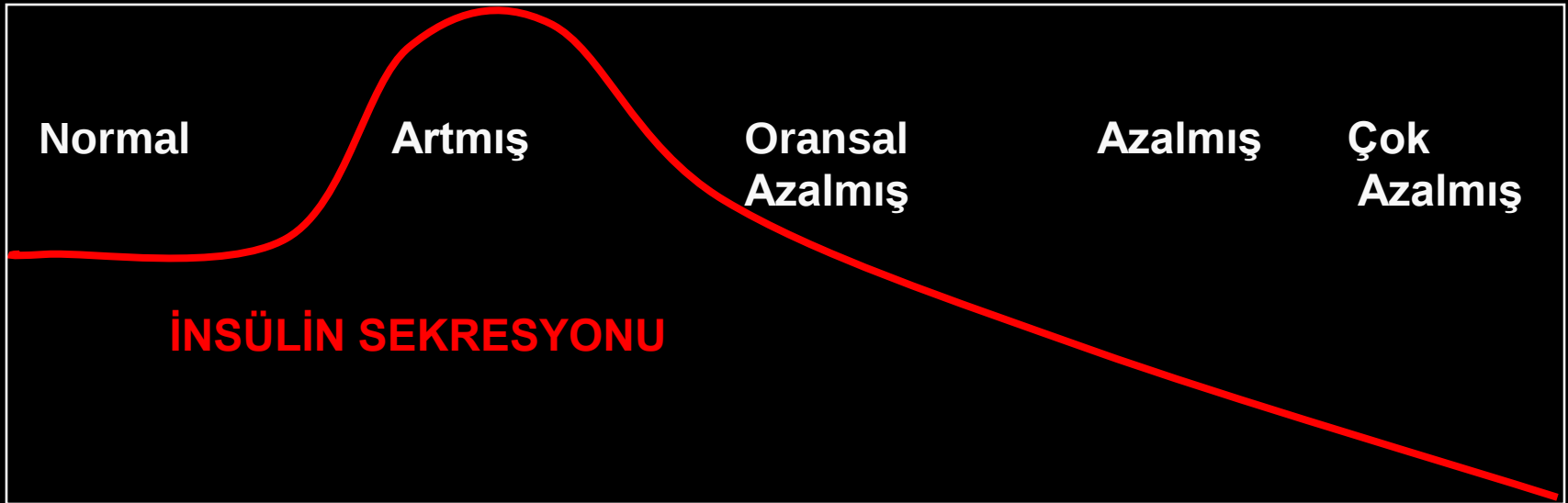
Artmış

**Oransal
Azalmış**

Azalmış

**Çok
Azalmış**

İNSÜLİN SEKRESYONU

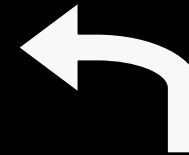
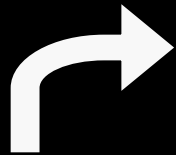


TİP 2 DİYABETES MELLİTUSDA HİPERGLİSEMİ FİZYOPATOLOJİSİ

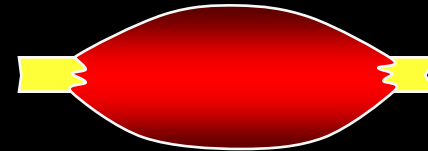
Bozulmuş insülin sekresyonu



HİPERGLİSEMİ



Artmış hepatic
glukoz üretimi



Azalmış glukoz uptake

TİP 2 DM TEDAVİSİNDE ORAL KULLANILAN İLAÇLAR

- **Sulfonilüreler**
- **Biguanidler**
- **Alfa-glikozidaz enzim inhibitörleri**
- **Glinidler**
- **Glitazonlar (Thiazolidinedionlar)**

ORAL AJANLARIN ETKİ YERLERİ

Bozulmuş insülin sekresyonu



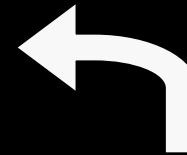
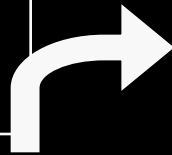
⊕ Sulfonilüre
⊕ Glinid



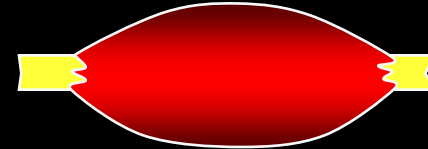
∅ Biguanid
∅ Glitazon

HİPERGLİSEMİ

⊕ Biguanid
⊕ Glitazon

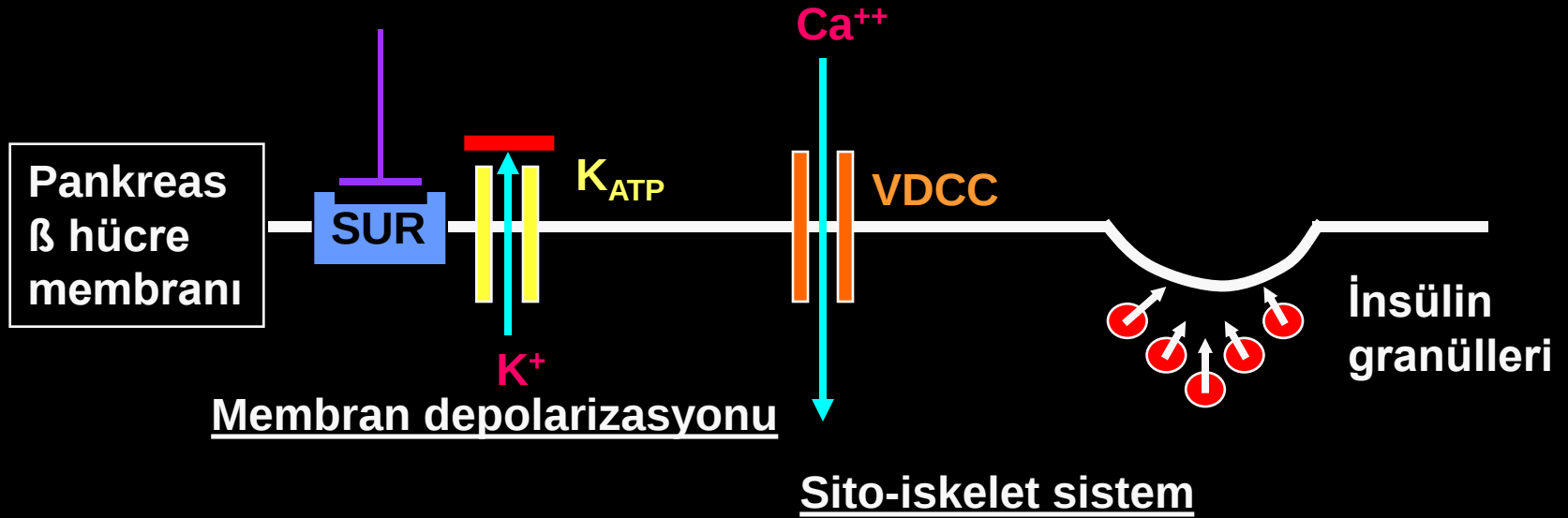


Artmış hepatik
glukoz üretimi



Azalmış glukoz uptake

SÜLFONİLÜRELERİN ETKİ MEKANİZMASI



SÜLFONİLÜRELER

- **1. Kuşak**

- Tolbutamid
- Klorpropamid
- Tolazomid
- Asetohekzamid

- **2. Kuşak**

- Glibenklamid (Gliburid)
- Glipizid
- Gliklazid
- Glubornurid
- Glikidon
- Glimepirid

SÜLFONİLÜRELER

İlaç	Etki Süresi (s)	Başlama Dozu (mg)	Max. Doz (mg)	Vücuttan atılım
Tolbutamid	6-12	500	3000	Böbrek % 100
Asetoheksamid	12-18	250	1500	Böbrek % 100
Tolazomid	12-18	100	1000	Böbrek % 100
Klorpropamid	36-60	100	500	Böbrek % 100

SÜLFONİLÜRELER

İlaç	Etki Süresi (s)	Başlama Dozu (mg)	Max. Doz (mg)	Vücuttan Atılması
Glipizid	12-14	2.5	40	%80 Böb %20 KC
Glibenklamid	16-24	1.25	20	%50 Böb %50 KC
Glibornurid	12-16	25	100	%10 Böb %90 KC
Glikidon	5-8	30	180	% 5 Böb %95 KC
Gliklazid	16-24	80	320	%70 Böb %30 KC
Glimepirid	18-24	1	8	%60 Böb %40 KC

SÜLFONİLÜRELERİN KONTRENDİKASYONLARI

- Tip 1 diyabetes mellitus
- Hamilelik
- Büyük cerrahi girişimler
- Şiddetli enfeksiyon, stress, travma
- SU karşı yan etki anamnezi olanlar
- İleri derecede KC yetmezliği olanlar
- İleri derecede böbrek yetmezliği olanlar

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE İLAÇ SEÇİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- Etkinlik
- Yan etki profili
- Güvenirlik
- Hastanın yaşı
- Obezite varlığı
- Dislipidemi varlığı
- Beraber uygulanan diğer tedaviler
- Hastanın diğer rahatsızlıkları
- Kullanım kolaylığı, titrasyon, uyum
- Hastanın maddi alım gücü

ETKİNLİK- SÜLFONİLÜRELER

- AKŞ 60-70 mg/dl
- HbA1c % 1.5-2
- % 90 olguda kan şekerinde düşme
- % 10 olguda Δ AKŞ < 20 mg/dl (primer yetmezlik)
- Yıllık sekonder yanıtsızlık oranı % 5-7
- 10 yıllık UKPDS çalışmasında etkinliği gösterilmiş

ETKİNLİK

- Biguanidler
 - AKŞ 60-70 mg/dl, HbA1c % 1.5-2.0
- Alfa glikozidaz enzim inhibitörleri
 - AKŞ 25-35 mg/dl, HbA1c % 0.4-0.8
- Glinidler
 - AKŞ 50-70 mg/dl, HbA1c % 0.8-1.8
- Glitazonlar
 - AKŞ 20-40 mg/dl, HbA1c % 0.6-0.9

YAN ETKİLER- SULFONİLÜRELER

- Hipoglisemi
 - Hafif % 2
 - Ciddi ‰ 0.3
- Kilo artışı
- Cilt reaksiyonları
- Gastrointestinal rahatsızlıklar
- Kan diskrazileri
- Hepatotoksisite
- Antabus benzeri etki
- ADH sekresyonunun artması- hiponatremi

YAN ETKİLER

- Biguanidler
 - Gastrointestinal yan etki % 20-30
 - Laktik asidoz (0.03/1000 yıl)
 - Vitamin B12 absorpsiyonu azaltır
- Alfa glikozidaz enzim inhibitörleri
 - Gastrointestinal yan etki % 30-40
 - Karaciğer enzimlerinde yükselme
- Glinidler
 - Hipoglisemi
 - Kilo artışı
- Glitazonlar
 - Karaciğer toksisitesi

AVANTAJLARI - SULFONİLÜRELER

- Uzun süreli çalışmalarda
 - Mortaliteyi
 - Komplikasyonları azalttığı gösterilmiş
- > 50 yıldır kullanılıyor
- Tolerabilitesi yüksek
- Ucuz
- Diğer ajanlarla ve insülinle kombine edilebilir
- İleri yaşlarda kullanılabilir
- KC ve böbrek yetmezliklerinde kullanılabilir

DEZAVANTAJLARI - SULFONİLÜRELER

- Hipoglisemi riski var
- Kilo artışına sebep olması
- Diğer yan etkiler
 - Nadir
- İlaç etkileşimleri
 - 2. kuşakta minimal
- Kardiyak sülfonilüre reseptörlerine etkileri ?
- Lipid profiline olumlu etki ?

AVANTAJLAR

- Biguanidler
 - Hipoglisemi riski yok
 - Kilo artışına neden olmaz
 - Uzun süreli kullanım
- Alfa glikozidaz enzim inhibitörleri
 - Hipoglisemi riski yok
 - Kilo artışına neden olmaz
- Glinidler
 - Hipoglisemi riski az
- Glitazonlar
 - Hipoglisemi riski yok
 - Lipid profiline olumlu etki

DEZAVANTAJLAR

- Biguanidler
 - Yüksek oranda GIS yan etki
 - Nadir ama ciddi yan etki laktik asidoz
 - Kontrendikasyonları
- Alfa glikozidaz enzim inhibitörleri
 - Etkinliği düşük
 - Tolerabilitesi düşük
- Glinidler
 - Uzun süreli deneyim yok
 - Pahalı
- Glitazonlar
 - Karaciğer toksisitesi
 - Etkinliği düşük

SÜLFONİLÜRELERDE ARAŞTIRMALAR

- Yan etki potansiyelinin azalması
 - Hipoglisemi riskinin azalması
 - Kilo artışına sebep olmaması
- İnsülin salımının birinci fazına da etkili olması
- İnsülin duyarlılığını artırıcı etki
- Sekonder yanıtsızlığın azaltılması
- İlaç etkileşimlerinin çok aza indirilmesi
- Oksidatif stress üzerinde anti-oksidan etki
- Hiperkoagülabilité üzerine olumlu etki
- Spesifik olarak pankreastaki reseptörlere bağlanması
- Dozlama kolaylığı