

ORAL ANTİDİYABETİK TEDAVİ



Doç. Dr. Erdiñç ERTÜRK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

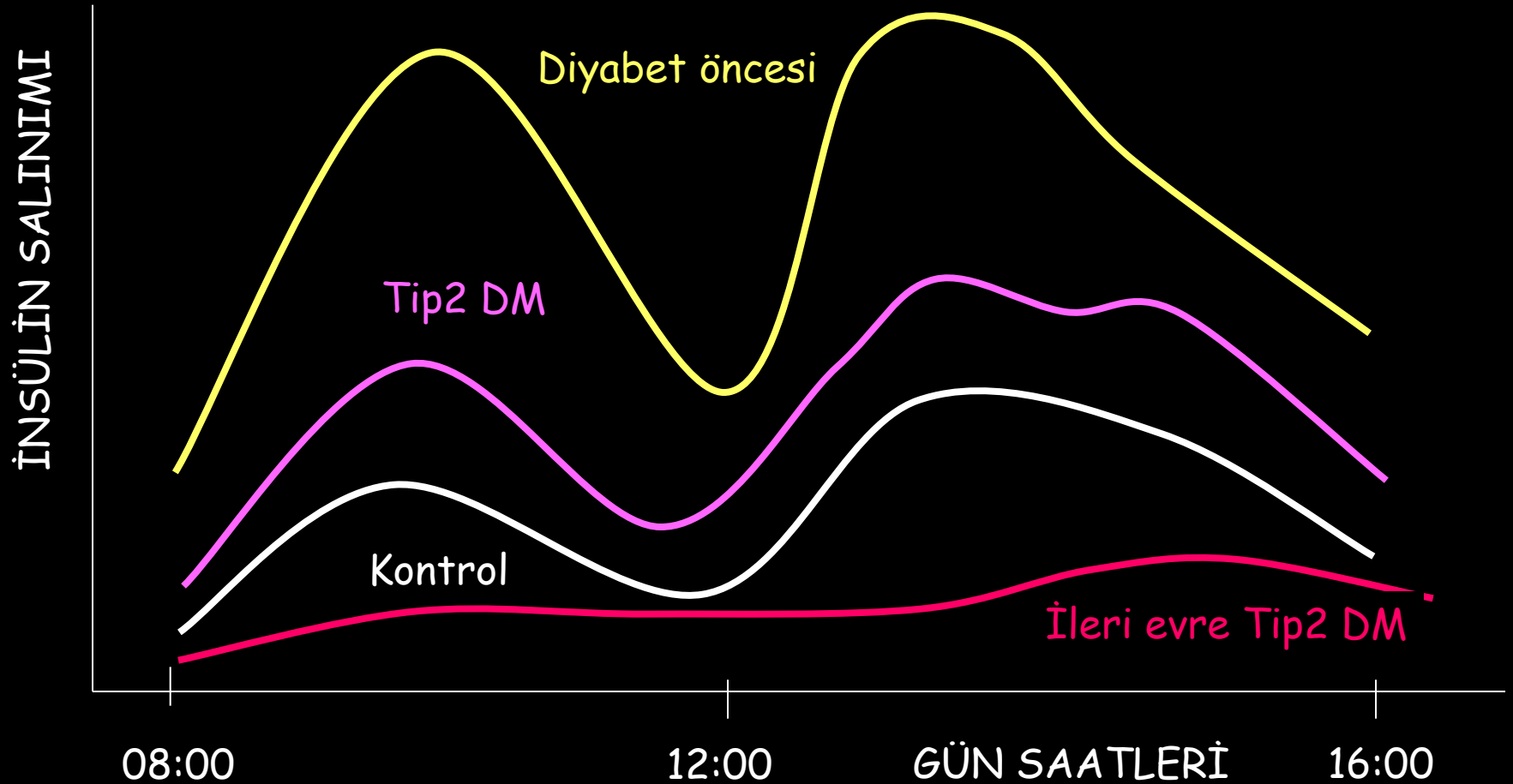
VI. Ulusal Aile Hekimliğı Kongresi
Diyabette Güncel Tedavi Yaklaşımları Kursu 3
Mayıs 2004 BURSA

T2DM FİZYOPATOLOJİSİ

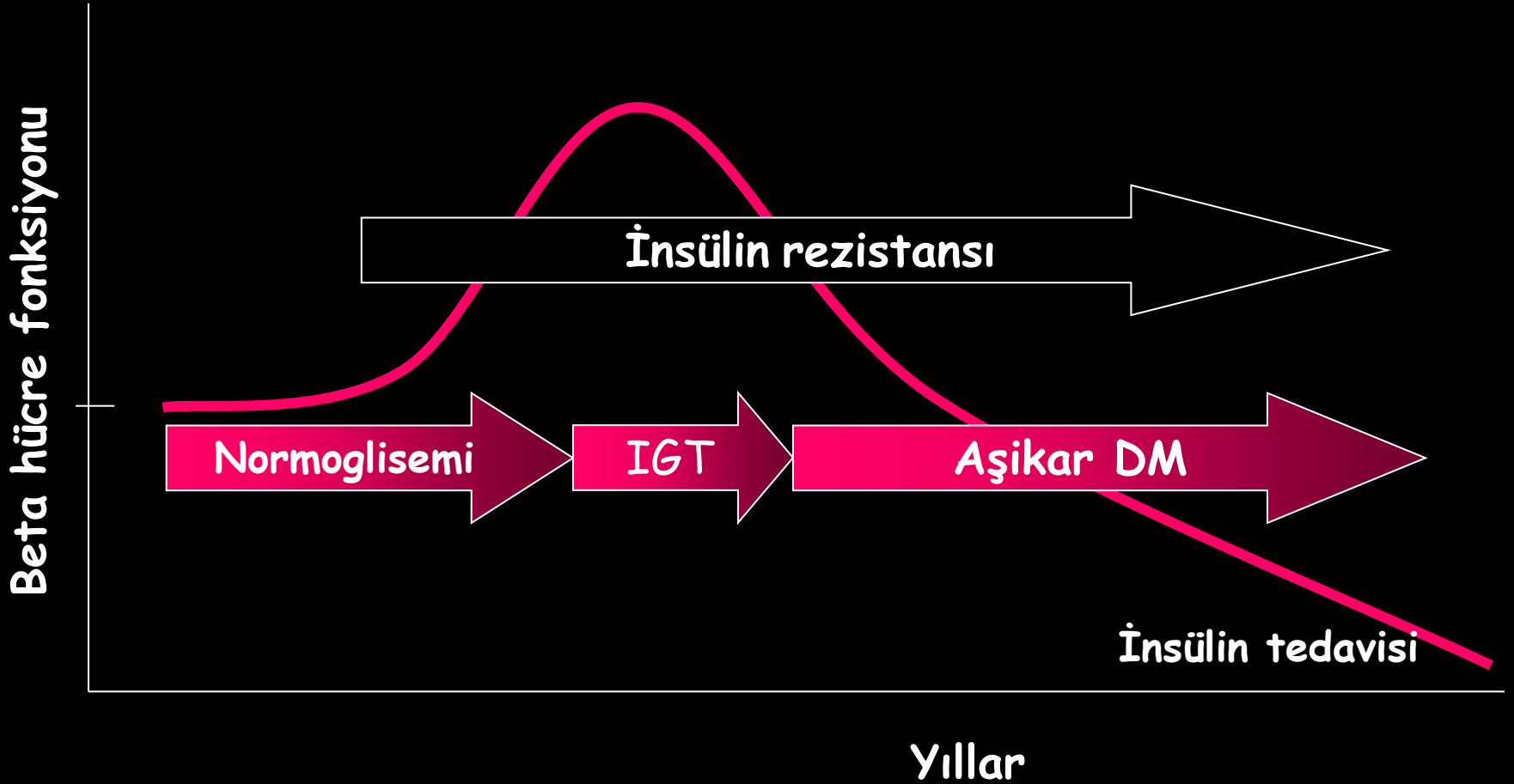
İnsülin resistansı

İnsülin salınım azlığı

T2DM - İNSÜLİN SALINIMI



TIP 2 DM GELİŞİMİ



T2DM TEDAVİSİ

- Primer tedavi
 - DM gelişimini önlemek
- Sekonder tedavi
 - Hiperglisemik acillerin tedavisi
 - Hiperglisemi semptomlarını gidermek
 - DM komplikasyonlarını önlemek
- Tersiyer tedavi
 - Komplikasyonlara yönelik tedaviler

Tedavide amaç

- Glisemi düzeyini kontrol altında tutmak
- Hipoglisemi oluşturmamak
- Yaşam kalitesini azaltmamak
- Komplikasyon riskini artırmamak
 - Kilo artışı
 - Dislipidemi
 - Hipertansiyon
 - Aterogenez

Tedavide amaç

- Glisemi düzeyini kontrol altında tutmak
 - Yoğun diyabet tedavisi
 - Açlık kan glukozu < 110 mg/dL
 - Tokluk kan glukozu (2h) < 140 mg/dL
 - HbA1c < % 7

Tedavide konvansiyonel yaklaşım

- Glisemi düzeyini kontrol altında tutmak
 - Konvansiyonel diyabet tedavisi
 - Açlık kan glukozu < 140 mg/dL
 - Tokluk kan glukozu (2h) < 180 mg/dL
 - HbA1c < % 8

Yıllık tıbbi harcama (ABD-1997)

- Toplam harcama 370.6 milyar \$
- Diyabetiklere 44.1 milyar \$
- Kişibaşı DM olmayan 2,669 \$
- Kişibaşı DM 10,071 \$
- Diyabetik oranı % 3.1
- Diyabetiklerin harcama oranı % 11.9
- Bilinenlerin yarısı kadar bilinmeyen diyabetik

Diyabetiklerin yıllık tıbbi harcama

- Diyabetiklere 44.1 milyar \$
 - Kan şekeri kontrolü için 7,7 milyar \$
 - İlişkili kronik komplikasyonlar 11,8 milyar \$
 - Genel tıbbi komplikasyonlar 24,6 milyar \$

- Harcamalar
 - % 62 si hastane bakımı için
 - % 25 i ayaktan tedavi harcamaları
 - % 13 ü bakımevi harcamaları

Yoğun tedavinin tıbbi etkinliği (UKPDS)

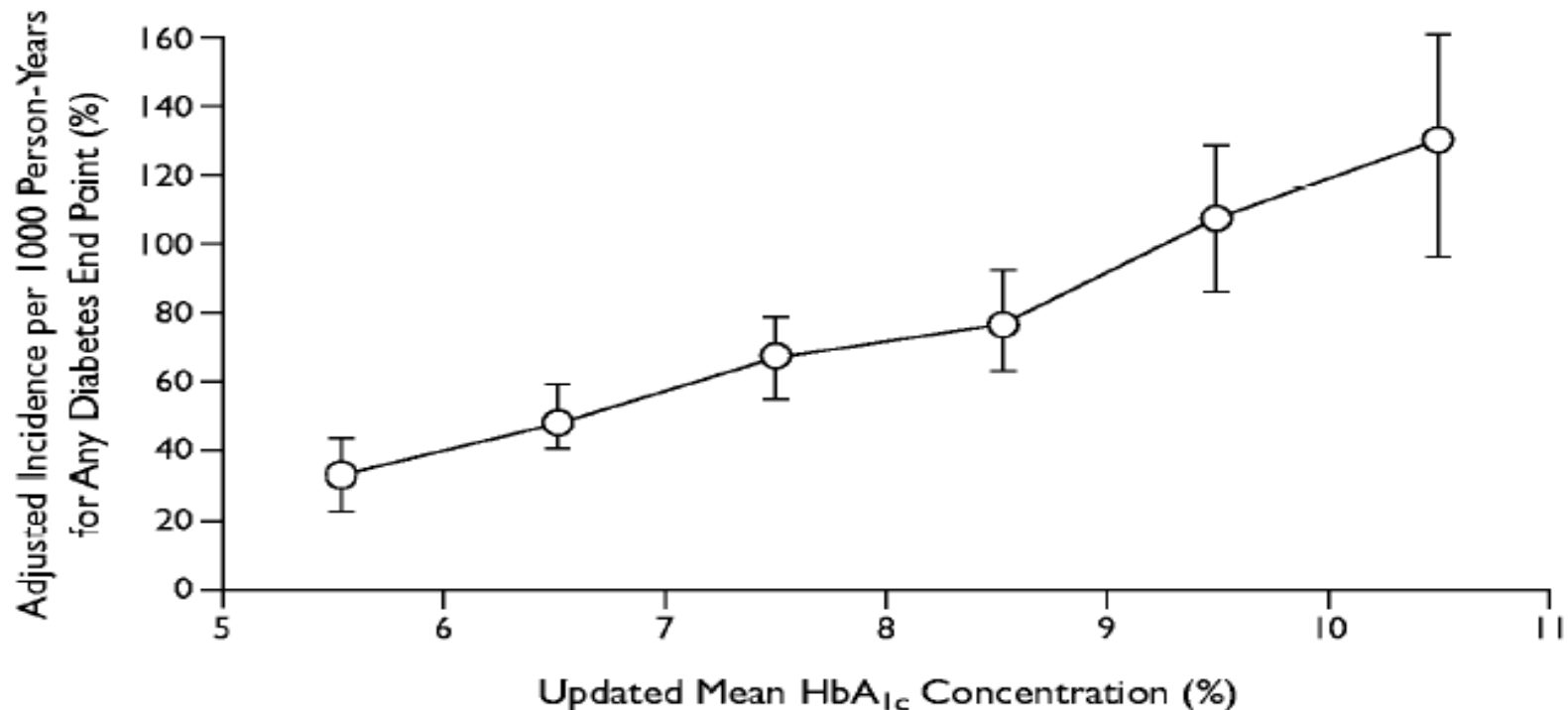


Figure 3. Incidence rate and 95% CI for any end point related to diabetes by category of updated mean glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) concentration, adjusted for age, sex, and ethnic group. (Reproduced with permission.¹³)

UKPDS

Yoğun tedavinin mali etkinliği (UKPDS)

- Hasta başına ek maliyeti 977 \$/yıl
- Hospitalizasyon gerekliliğinde azalma 1116 \$/yıl
- Yaşam kalitesinde artma
- Daha fazla iş verimi
- Daha az yardım talebi

T2DM Tedavi basamakları

İnsülin + OAD

İnsülin Monoterapi

OAD + İnsülin

OAD Kombinasyonu

OAD Monoterapi

T2DM Tedavi basamakları

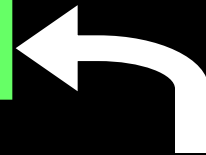
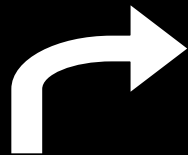


T2DM HİPERGLİSEMİ

İnsülin sekresyonu



HİPERGLİSEMİ



Glukoz output 

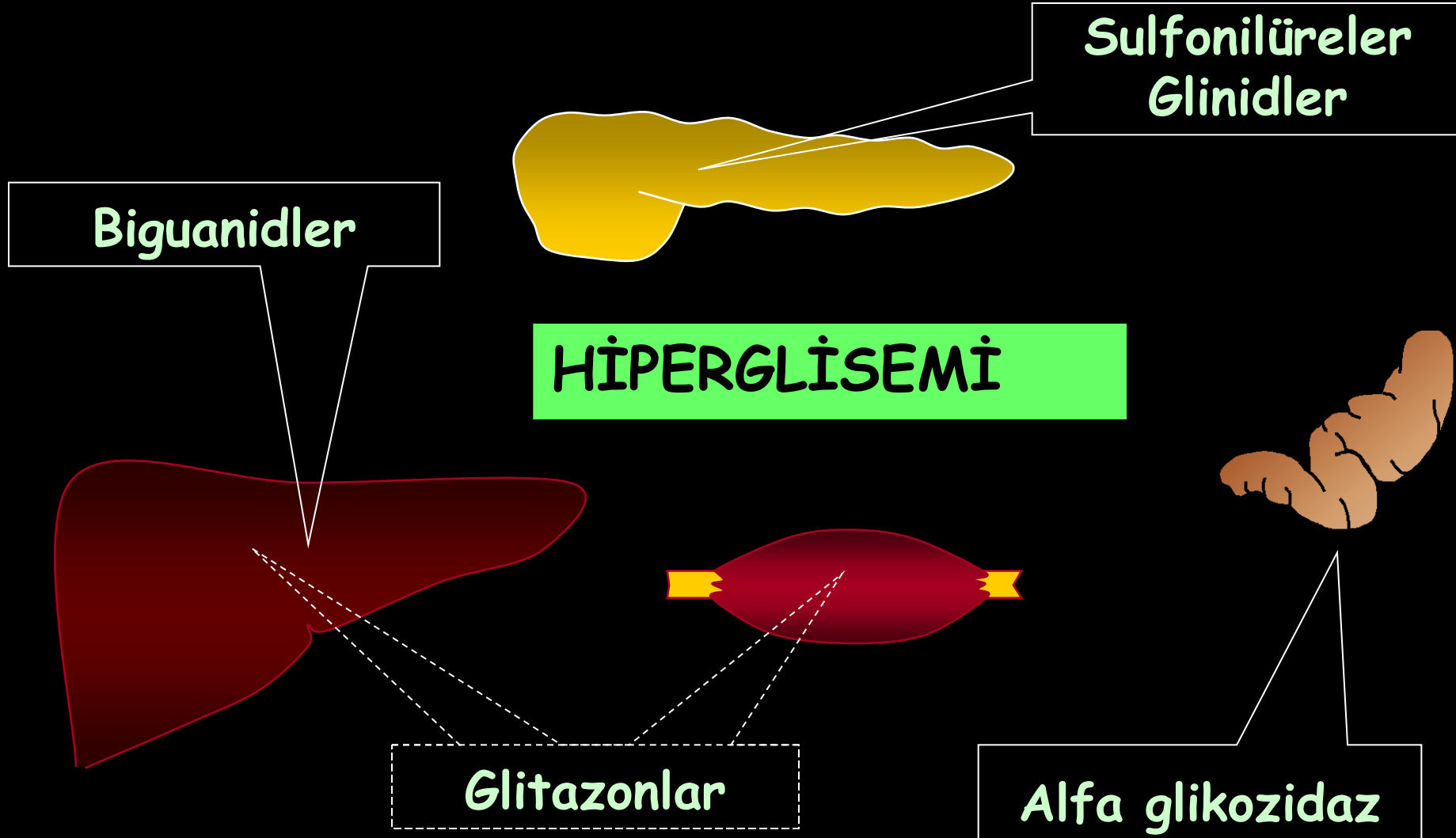


Glukoz uptake 

ORAL ANTIHİPERGLİSEMİK İLAÇLAR

- İnsülin salınımını artıranlar
 - Sulfonilüreler
 - Glinidler
- KC Glukoz yapımını azaltanlar
 - Biguanidler
- İnsülin hassasiyetini artıranlar
 - Thiazolidinedionlar (Glitazonlar)
- GIS glukoz absorpsiyonunu etkileyenler
 - Alfa-glikozidaz enzim inhibitörleri

T2DM OAD etki yerleri



SULFONİLÜRELER

- ❑ KŞ düzeyine etkin
- ❑ > 50 yıldır kullanılıyor
- ❑ Uzun süreli çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış
- ❑ Tolerabilitesi yüksek
- ❑ Kontrendikasyonu az
- ❑ Ucuz
- ❑ Diğer ajanlarla (glinid?) ve insülinle kombine edilebilir
- ❑ İleri yaşlarda kullanılabilir
- ❑ Erken evre KC ve böbrek yetmez. kullanılabilir

SULFONİLÜRELERİN DEZAVANTAJLARI

- ❑ Hipoglisemi riski var
- ❑ Kilo artışına sebep olur
- ❑ Diğer yan etkiler
 - Nadir
- ❑ İlaç etkileşimleri
 - 2. kuşakta minimal
- ❑ Lipid profiline olumlu etki yok
- ❑ Kardiyak sülfonilüre reseptörlerine etkileri ?
- ❑ Sekonder yanıtsızlık üzerine etki ?

BİGUANİDLER

- KŞ düzeyine etkin
- > 30 yıldır kullanılıyor
- Uzun süreli çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış
- Ucuz
- Hipoglisemi riski yok
- Kilo artışına neden olmaz
- Diğer ajanlarla ve insülinle kombine edilebilir

BİGUANİDLERİN DEZAVANTAJLARI

- ❑ Yüksek oranda GIS yan etki (%20-30)
- ❑ Düşük doz başlanıp titre edilmeli
- ❑ Nadir ama ciddi yan etki riski- laktik asidoz
- ❑ Sık karşılaşılan kontrendikasyonlar
 - Renal yetmezlik,alkolizm, KKY,KOAH, KC yetm, Periferik AH
- ❑ İleri yaşlarda (>80y) tercih edilmezler

ALFA GLIKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

- ❑ Polisakkaritlerin monosakkaritlere dönüşünü geciktirirler
- ❑ Postprandial KŞ kontrolü sağlarlar
- ❑ Hipoglisemi riski yoktur
- ❑ Kilo artışına sebep olmazlar
- ❑ Sistemik etkileri yok denecek kadar azdır
- ❑ Kontrendikasyonları azdır
- ❑ Diğer ajanlarla (glinid?)ve insülinle kombine edilebilir

α GLIKOZİDAZ İNH DEZAVANTAJLARI

- ❑ Etkinliği düşük
- ❑ Preprandial KŞ kontrolünde etki az
- ❑ Yüksek oranda GIS yan etki (% 30-40)
 - Flatulans, diyare, karın ağrısı

GLİTAZONLAR

- PPAR γ agonisti etki ile insülin direncini azaltırlar
- Hipoglisemi riski yok
- Lipid profiline olumlu etki yaparlar
- Kontrendikasyonları azdır
- Tolerabilitesi yüksek
- Diğer ajanlarla (insülin ?) kombine edilebilir

GLİTAZONLAR DEZAVANTAJLARI

- ❑ Etkinliği değişken
- ❑ Etkinliği uzun sürede gelişir
- ❑ Karaciğer toksisitesi ??
- ❑ Ödem (KKY)
- ❑ Uzun süreli klinik deneyim yok
- ❑ Pahalı

GLİNİDLER

- ❑ SU reseptörlerinden farklı reseptörlere bağlanırlar
- ❑ Hızlı ve kısa etki süreleri vardır
- ❑ Postprandial hiperglisemiye kontrol ederler
- ❑ Öğün atlanması hipoglisemiye yol açmaz
- ❑ Hipoglisemi, kilo artışı riski azdır
- ❑ Kontrendikasyonları azdır
- ❑ Tolerabiliteleri yüksektir

GLİNİDLER DEZAVANTAJLARI

- ❑ Preprandial KŞ üzerine etkinliği düşük
- ❑ Uzun süreli klinik deneyim yok
- ❑ Pahalı

OAD seçiminde gözönüne alınacak faktörler

- Etkinlik
- Güvenirlilik -yaş
- Yan etki profili
- Obezite varlığı
- Dislipidemi varlığı
- Komorbiditeler
- Beraber uygulanan diğer tedaviler
- Kullanım kolaylığı, titrasyon, uyum
- Hastanın maddi alım gücü

HbA1c azaltıcı etkileri

• Sulfonilüreler	2,0 - 2,5
• Metformin	1,5 - 2,0
• Alfa-Glikozidaz I	0,5 - 0,8
• Glitazonlar	0,5 - 2,0
• Glinidler	0,5 - 1,8

Postprandial KŞ üzerine etkileri

- Sulfonilüreler Var
- Metformin Var
- Alfa-Glikozidaz I Çok iyi
- Glitazonlar Var
- Glinidler Çok iyi

Etki başlaması

- | | |
|---------------------|----------------|
| • Sulfonilüreler | Hızlı |
| • Metformin | Doz titrasyonu |
| • Alfa-Glikozidaz I | Doz titrasyonu |
| • Glitazonlar | Yavaş etki |
| • Glinidler | Hızlı |

Lipid metabolizmasına etkileri

- | | |
|---------------------|----------------|
| • Sulfonilüreler | Nötral |
| • Metformin | Olumlu |
| • Alfa-Glikozidaz I | Minimal olumlu |
| • Glitazonlar | Olumlu |
| • Glinidler | Nötral |

Plazma insülin seviyesine etkileri

- Sulfonilüreler



- Metformin



- Alfa-Glikozidaz I

Nötral

- Glitazonlar



- Glinidler



Kardiyovasküler etkileri

- | | |
|---------------------|-----------|
| • Sulfonilüreler | Belirsiz |
| • Metformin | Olumlu |
| • Alfa-Glikozidaz I | Nötral |
| • Glitazonlar | Olumlu |
| • Glinidler | Bilimiyor |

Kilo artırıcı etkileri

- | | |
|---------------------|---------|
| • Sulfonilüreler | Evet |
| • Metformin | Hayır |
| • Alfa-Glikozidaz I | Hayır |
| • Glitazonlar | Minimal |
| • Glinidler | Minimal |

Hipoglisemi etkileri

- | | |
|---------------------|---------|
| • Sulfonilüreler | Evet |
| • Metformin | Hayır |
| • Alfa-Glikozidaz I | Hayır |
| • Glitazonlar | Hayır |
| • Glinidler | Minimal |

Uzun dönem ispatlanmış güvenilirlik

- | | |
|---------------------|-------|
| • Sulfonilüreler | Evet |
| • Metformin | Evet |
| • Alfa-Glikozidaz I | Evet |
| • Glitazonlar | Hayır |
| • Glinidler | Hayır |

Takip edilmesi gereken durumlar

- | | |
|---------------------|------------------|
| • Sulfonilüreler | Hipoglisemi |
| • Metformin | Renal fonksiyonu |
| • Alfa-Glikozidaz I | KC fonksiyonu |
| • Glitazonlar | KC fonksiyonu |
| • Glinidler | Hipoglisemi |

Renal yetmezlikte kullanım

- | | |
|---------------------|-------------|
| • Sulfonilüreler | Dikkatli |
| • Metformin | Kontrendike |
| • Alfa-Glikozidaz I | Evet |
| • Glitazonlar | Evet |
| • Glinidler | Evet |

Karaciğer yetmezliğinde kullanım

- | | |
|---------------------|-------------|
| • Sulfonilüreler | Dikkatli |
| • Metformin | Kontrendike |
| • Alfa-Glikozidaz I | Kontrendike |
| • Glitazonlar | Kontrendike |
| • Glinidler | Evet |

Kalp yetmezliğinde kullanım

- | | |
|---------------------|-------------|
| • Sulfonilüreler | Dikkatli |
| • Metformin | Kontrendike |
| • Alfa-Glikozidaz I | Evet |
| • Glitazonlar | Kontrendike |
| • Glinidler | Dikkatli |

Sık yan etkileri

- | | |
|---------------------|------------------|
| • Sulfonilüreler | Hipoglisemi |
| • Metformin | GIS |
| • Alfa-Glikozidaz I | GIS |
| • Glitazonlar | Sıvı retansiyonu |
| • Glinidler | Hipoglisemi |

Ciddi yan etkileri

- | | |
|---------------------|-----------------|
| • Sulfonilüreler | Hipoglisemi |
| • Metformin | Laktik asidoz |
| • Alfa-Glikozidaz I | Yok |
| • Glitazonlar | Hepatotoksisite |
| • Glinidler | Hipoglisemi |

DM koruyucu etkileri

- | | |
|---------------------|--------|
| • Sulfonilüreler | Yok |
| • Metformin | Mümkün |
| • Alfa-Glikozidaz I | Mümkün |
| • Glitazonlar | Mümkün |
| • Glinidler | Yok |

Günlük tedavi maliyetleri (binTL/gün)

• Sulfonilüreler	300	(110 - 1,115)
• Metformin	200	(40 - 360)
• Alfa-Glikozidaz I	750	(370 - 1,050)
• Glitazonlar	2850	(2,850 - 5,700)
• Glinidler	2000	(1,100 - 2,850)

T2DM Tedavi basamakları



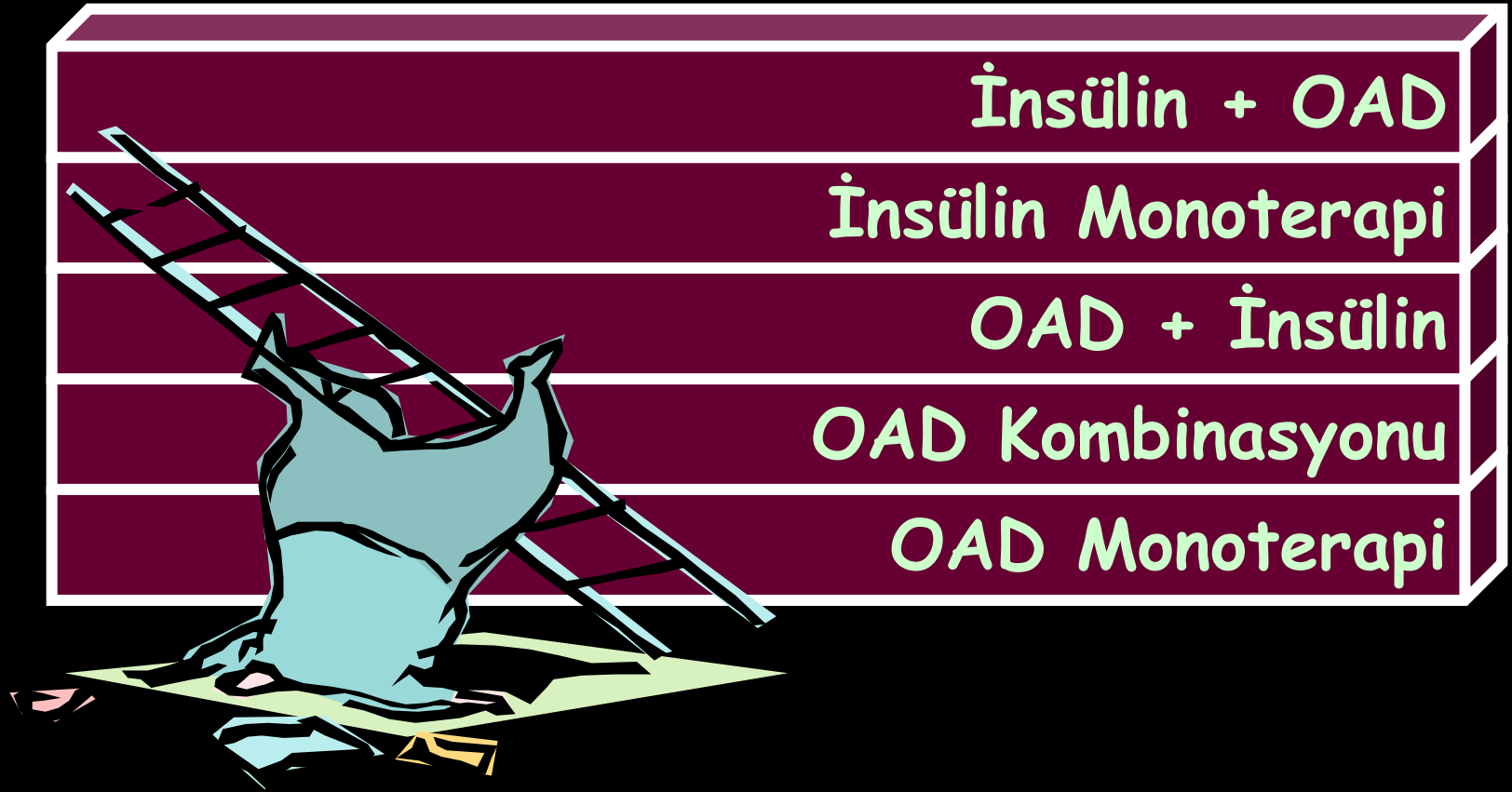
Sıklıkla yapılan kombinasyonlar

- Sulfonilüre ile
 - BG, TZD, AGI
- Metformin ile
 - SU, TZD, Gli, AGI
- Glitazon ile
 - SU, TZD, Gli, AGI
- Glinidler ile
 - BG, TZD
- Alfa glikozidaz inhibitörü ile
 - SU, BG, TZD

OAD kombinasyonları

- Yurtdışında bulunan hazır kombinasyonlar
 - Metformin + Sulfonilüre
 - Metformin + Glinid
 - Metformin + Glitazon

Beslenme - egzersiz tedavisiz yaklaşıım



Sonuç alınamayan Spiral Tedavi