

Antidiyabetik İlaçlar ve Etkileşimler

Doç.Dr. Gözde GİRGİN

Diabetes Mellitus (Diyabet)

Klasik anlamda bir hastalık değil, son derece yaygın patolojik bir durumdur. 2030 yılında 550 milyon insanı etkileyen bir patoloji olacağı öngörülmektedir.

Patojenezi, etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

Tedaviye değişik cevap veren birçok semptom ve klinik laboratuvar bulgularından bir veya birkaçını içeren tedaviye değişken yanıtlar veren bir sendromdur.

Tedavisi yoktur.

Monoterapi ile başlanıp kan şekerinin kontrole alınamaması durumunda çoklu ilaç kullanımı söz konusudur.



Diabetes Mellitus (Diyabet)

Diyabet, vücudumuzunda insülin hormonunun yeterli miktarda üretilmemesi ya da etkili bir şekilde kullanılamaması durumun gelişen ve ömür boyu süren bir hastalıktır.

Bunun sonucunda besinlerden kana geçen şeker kullanılamaz ve kan şekeri (glukoz düzeyi) yükselir.

Kan şekerinin yükselmesi hiperglisemi, düşmesi hipoglisemi olarak adlandırılır.

Diabetes Mellitus (Diyabet)

Sağlıklı bireylerde kan şekeri düzeyi açlık halinde **120 mg/dl**, tokluk halinde **140 mg/dl**'nin üstüne çıkmaz.

Bir kişinin diyabetli olup olmadığı Açlık Kan Şekeri (AKŞ) ölçümü veya Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) yapılarak saptanır. AKŞ ölçümü 100-125 mg/dl olması gizli şeker (pre-diyabet) sinyalidir. AKŞ ölçüm sonucunun 126 mg/dl veya daha fazla olması diyabetin varlığını gösterir.

OGTT'de glikozdan zengin sıvı aldıktan 2 saat sonraki kan şekeri değeri önemlidir. İkinci saat kan şekeri ölçümü 140-199 mg/dl ise gizli şeker, 200 mg/dl veya daha yüksek ise diyabet tanısı konulur.

DIABETES MELLITUS (DİYABET)

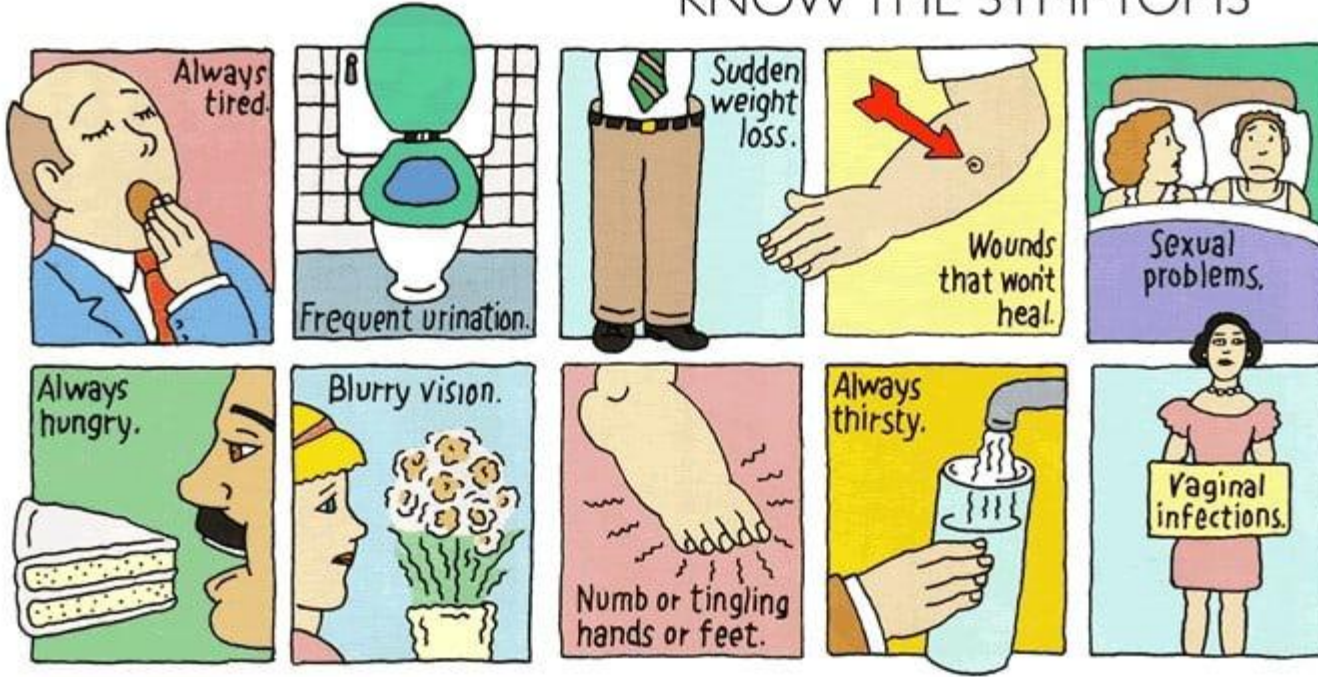
Diyabet ya insülin üretiminin azalması yüzünden (Tip 1 diyabette) ya da insülinin etkisine karşı direnç gelişmesiyle (Tip 2 diyabette ve gestasyonel diyabette) oluşur.

Her iki durum da sonuçta kan şekerinin yükselmesine (hiperglisemi) neden olur.

Aşırı miktarda idrar üretimi diyabetin akut belirtilerinin başında gelir ve bu durumun başlıca sorumlusu hiperglisemidir.

DIABETES

KNOW THE SYMPTOMS



Susama ve sıvı tüketimin artması ise aşırı idrar üretimini dengeleme çabasının bir sonucudur.

Görmenin bozulması, açıklanamayan kilo kayıpları, yorgunluk ve enerji metabolizmasındaki değişiklikler ise diyabetin öteki belirtileridir.

Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %1-5'ini yalnızca tek bir gendeki tek bir mutasyon sonucu oluşmuş monogen hastalar oluşturur.

Diabetes Mellitus (Diyabet)

Genetik faktörler

Bağışıklık

Obezite

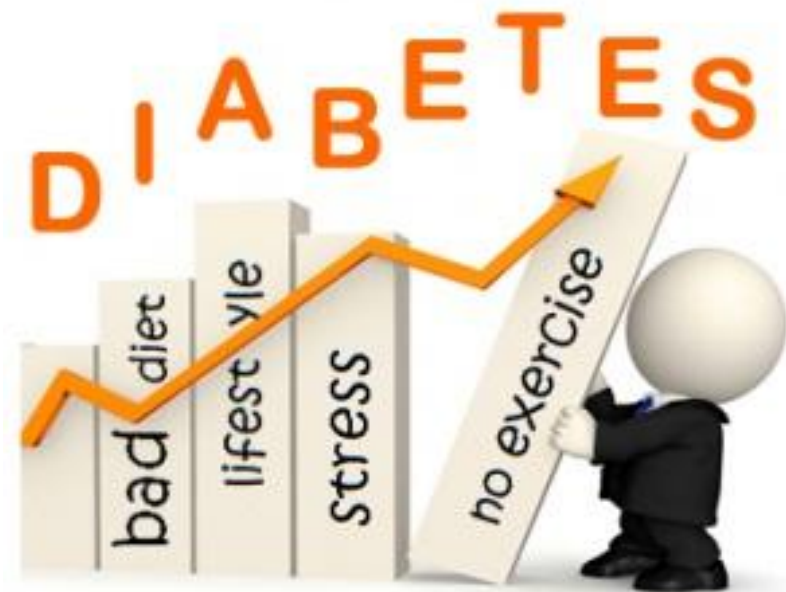
Virüsler

Stres

İlaç ve ksenobiyotikler

Pankreas hasarı

Gebelik



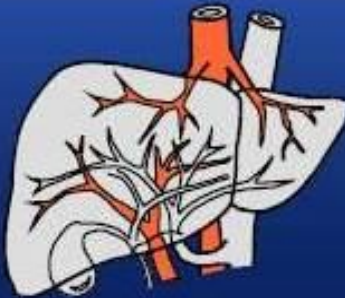
Tip 2 Diyabetin Fizyopatolojisi



İnsulin salgı bozukluğu

Hiperglisemi

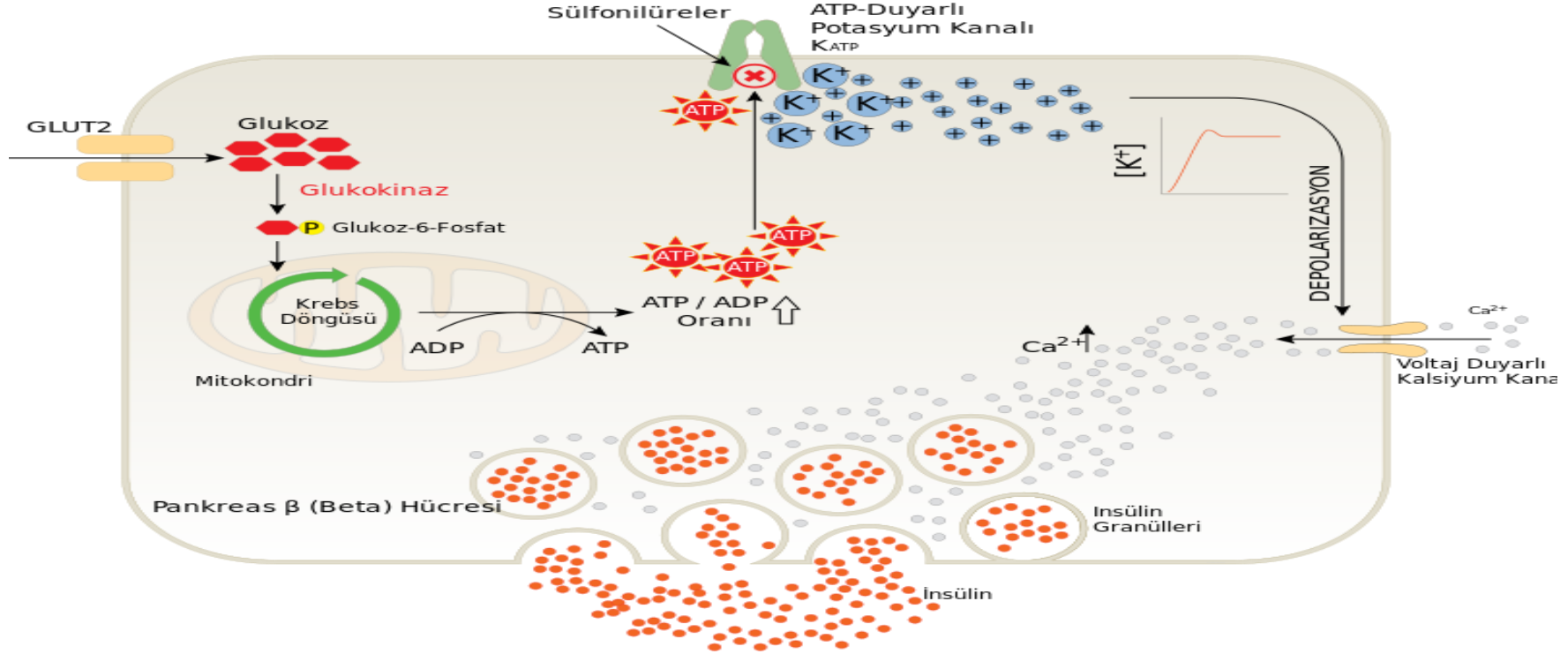
**Kc. glukoz üretiminin baskılanamaması
(insulin direnci)**



**Kas, yağ doku glukoz uptake ↓
(insulin direnci)**



PANKREASTAN İNSÜLİN SALGILANMASININ MEKANİZMASI



- Pankreasta insülin kan glukoz seviyesinden bağımsız olarak sabit bir hızda sentezlenir.
- Sentezlenen insülin egzozitoz yoluyla salgılanmak üzere granüller içerisinde saklanır.
- İnsülinin salgılanması esas olarak besinlere ve besinlerde bulunan glukoz miktarına bağlıdır.
- Kandaki glukoz oranının artması insülinin salgılanması için esas nedendir.

Diabetes Mellitus (Diyabet)

Diyabet hastalığı genel olarak dörde tipe ayrılır:

- İnsüline bağımlı (Tip I)
- İnsüline bağımlı olmayan (Tip II)
- Geçici diyabet
- Gestasyonel diyabet

Diabetes Mellitus (Diyabet)

Hipoglisemiye neden olan veya diyabeti kötüleştiren (hiperglisemiye yol açan) bazı ilaçlar gözardı edilmemelidir.

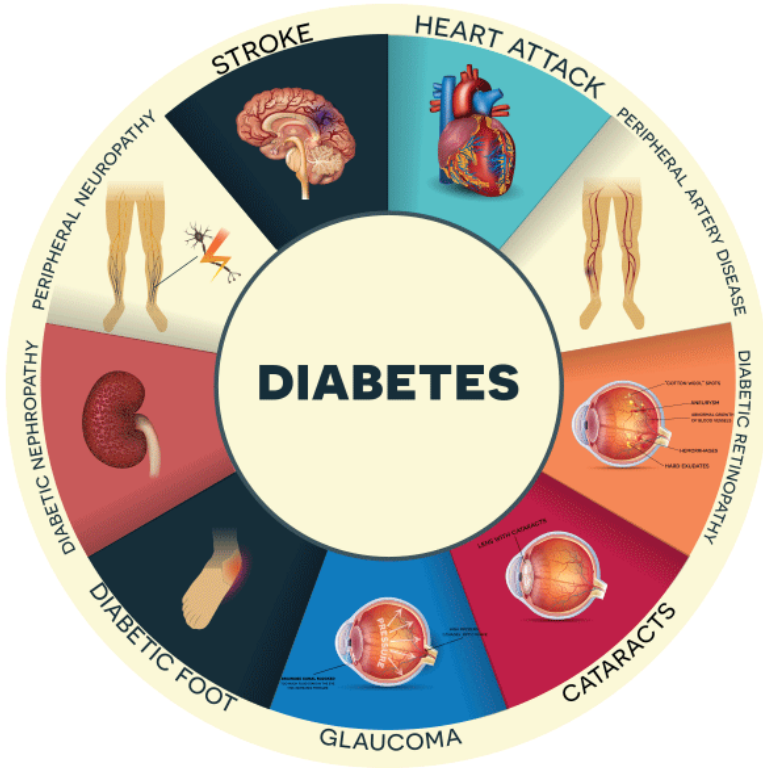
Genellikle insülin seviyesi düşük, glukagon seviyesi yüksektir.

Kan şekeri seviyesi yüksektir.

Mikro/makrovasküler sorunlar gelişebilir.

Nöropati gelişebilir.

DİYABETİN NEDEN OLDUĞU KOMPLİKASYONLAR



Kardiyovasküler bozukluklar

Karaciğer perfüzyon düşüklüğü

Enfeksiyona yatkınlık

Nöropati

Göz komplikasyonları

Böbrek fonksiyon bozuklukları

Gut ve benzeri hastalıklar çabuk gelişir.

HİPOGLİSEMİ

Kan şekeri seviyesinin 60 mg/dl'nin altına düşmesidir.

Belirtileri spesifik değildir (hipotermi, şuur kaybı, mental nörolojik ve psikiyatrik belirtiler).

Belirli ilaçlarla hipoglisemi indüklenebilir veya belirginleşebilir.

NEDENLERİ

Açlık, tokluk

Ağır egzersiz ve alkol

Kanser

Böbrek yetmezliği

Etkileşmeler ve uygun olmayan reçete

DİYABETLİLERDE HİPERGLİSEMİYİ ARTTIRAN VE DİYABETİK DURUMU KÖTÜLEŞTİREN İLAÇLAR

Glukokortikoidler: Glukoneojenezi artırarak karaciğer glukoz çıkışını arttırır.

Oral kontraseptifler: Normal kişilerde glukoz toleransını bozar.

Oral diüretikler (tiyazitler): Ekto ve İntra Potasyum tüketimine neden olur ve diyabetik durumu bozar

DİYABETLİLERDE HİPERGLİSEMİYİ ARTTIRAN VE DİYABETİK DURUMU KÖTÜLEŞTİREN İLAÇLAR

Diazoksit (tiyazit türevi): Potasyum tüketimi yapmaz, fakat insülin salınımını inhibe ederek hiperglisemiye neden olur.

Sempatomimetik ajanlar: Epinefrin, norepinefrin, efedrin, fenilpropanolamin, fenilefrin glikojenolizi stimüle ederek hiperglisemiye neden olur. İnsülin salınımını da bloke ederler.

Nikotinik ajanlar: Glukoz intoleransı yapar

ŞİDDETLİ HİPOGLİSEMİYE NEDEN OLAN İLAÇLAR VE DURUMLAR

Kronik Alkol Alımı

- İnsüline bağımlı diyabette hipoglisemik komaya neden olabilir.

Bishidroksikumarin

- Sulfanilüre grubu alan (özellikle tolbutamit) diyabetiklerde hipoglisemik şok yapar

ŞİDDETLİ HİPOGLİSEMİYE NEDEN OLAN İLAÇLAR VE DURUMLAR

Fenilbutazon

- Sulfanilüre grubu kullanan diyabetiklerde şiddetli hipoglisemiye neden olur.

Salisilatlar

- Günde 4 g üzerinde alınan salisilatlar hipoglisemik etkiye sahiptir; ayrıca oral antidiyabetiklerle etkileşirler.

ŞİDDETLİ HİPOGLİSEMİYE NEDEN OLAN İLAÇLAR VE DURUMLAR

Parasetamol

- Yüksek dozda sulfonilürelerle etkileşir.

Sulfonamitler

- Sulfanilüre grubu kullanan diyabetiklerde şiddetli hipoglisemiye neden olur.

ŞİDDETLİ HİPOGLİSEMİYE NEDEN OLAN İLAÇLAR VE DURUMLAR

Propranolol

- Günde 40-200 mg propranolol alan hastalarda glikojenolizi önleyerek hipoglisemiye neden olur.

DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

İnsülin

Sülfanilüreler

Meglitinidler

Biguanidler

Tiyazolidindionlar (Glitazonlar)

α -glukozidaz inhibitörleri

İNSÜLİN

Protein yapılı bir hormondur; pankreasta üretilir.

Mutlaka parenteral yolla verilir, en sık cilt altı yol tercih edilir.

Plazma glukoz seviyesini karaciğer, çizgili kaslar, yağ dokusu ve miyokardın glukoz alımını artırıp karaciğerde glukoneogenez ve glukojenolizi inhibe ederek azaltır.

Aşırı miktarları hipoglisemi yapabilir.

İNSÜLİN

İnsülinin hipoglisemik etkilerini;

- Artıranlar:
 - Açlık
 - Alkol
 - Barbitürat
 - Muhtemelen salisilat ve benzodiazepinler

İNSÜLİN

İnsülinin hipoglisemik etkilerini;

- **Azaltanlar:**

- Epinefrin
- Glukagon
- Tiroksin
- Östrojenler

SÜLFONİLÜRELER

Hepsi plazma proteinlerine sıkıca bağlanır. \Rightarrow bunun sonucu olarak oral antikoagülanlar, fenitoin, salisilatlar, NSAİİ gibi ilaçlarla etkileşmeler olur.

Kan şekerindeki yükselmeye yanıt olarak insülin salımını artırır.

Buna ek olarak hepatik glukoneogenezi azaltır, periferik insülin duyarlılığını artırır.

SÜLFONİLÜRELER

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde yarı ömürleri uzayabilir.

Zayıf asidik yapıdadırlar, idrar pH'sı atılımlarını etkiler.

Toksik etkisi: hiperinsülinemi ile birlikte olan hipoglisemi.

MEGLİTİNİDLER

Sülfonilüreler gibi plazma proteinlerine sıkı bağlanırlar, karaciğerde yıkılıp böbreklerden itrah edilir. Toksisiteleri de benzerdir.

Barbitürat, karbamazepin, rifampisin gibi CYP450 enzim indükleyicileri ile birlikte alındıklarında etkileri azalırken bunun tam tersi olarak kalsiyum kanal blokörleri, makrolidler, oral kontraseptifler ya da simetidin gibi inhibitörler etkilerini artırır.

BİGUANİDLER

Metformin

Fransız leylağı; yüzyıllarca halk ilacı olarak kullanıldı.

Literatüre ilk 1922'de çıktı (Emil Werner ve James Bell, N,N-dimetilguanidin olarak sentezledi).

İnsülin keşfi ilacı yıllarca unutturdu.

1957, Sterne (Fransız hekim) diyabette ilk kullanan oldu.
“Glucophage” (glucose eater) adını koydu.

İngiltere’de 1958, Kanada’da 1972 ve ABD’de 1995

BİGUANİDLER

Metformin

Plazma proteinlerine bağlanmaz, GİK'dan yavaş emilir.

İdrarla ve az miktarı değişmeden feçesle atılır.

Böbrek yetmezliğinde kan düzeyleri yükselip toksisite gözlenebilir.

Periferde glukoz kullanımını artırıp hepatik glukoneogenezi inhibe ederler.

BİGUANİDLER

Metformin

İnsülin duyarlılığını artırır, insülin düzeyinde hafif azalma yapar.

İnsülinde sonra en eski ilaçtır.

Diabet önleyici etkisi gösterilmiştir.

Asıl etkisi KC'de glukoneogenezi baskılamaktır, periferik etkisi de vardır.

PKOS tedavisinde kullanılır.

CVD mortalitesini azaltır.

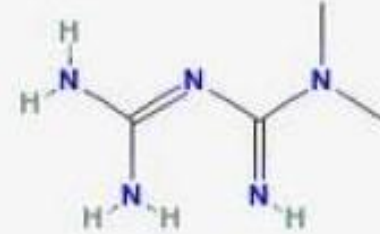
HbA1c %1-2 düşme.

Hipoglisemi yapmaz.

Kilo aldırılmaz hatta hafif kayıp (0- 6 kg).

METFORMİN

Fransız
Leylağı



Galega officinalis; antihyperglycemic alkaloid olan galegin'in doğal kaynağı

BİGUANİDLER

Plazma trigliserit konsantrasyonunu azaltır, HDL'yi yükseltir, trombozit agregasyonunu inhibe eder.

Etki gösterebilmek için endojen ve eksojen insüline ihtiyaç duyarlar.

Etanolle birlikte kullanılmaması gerekir. Her ikisi de laktat oluşumunu artırabileceğinden laktik asidoza gözlenebilir. İleri yaş, etanol kullanımı, yüksek doz, karaciğer ve böbrek yetmezliği bu tabloya neden olabilir.

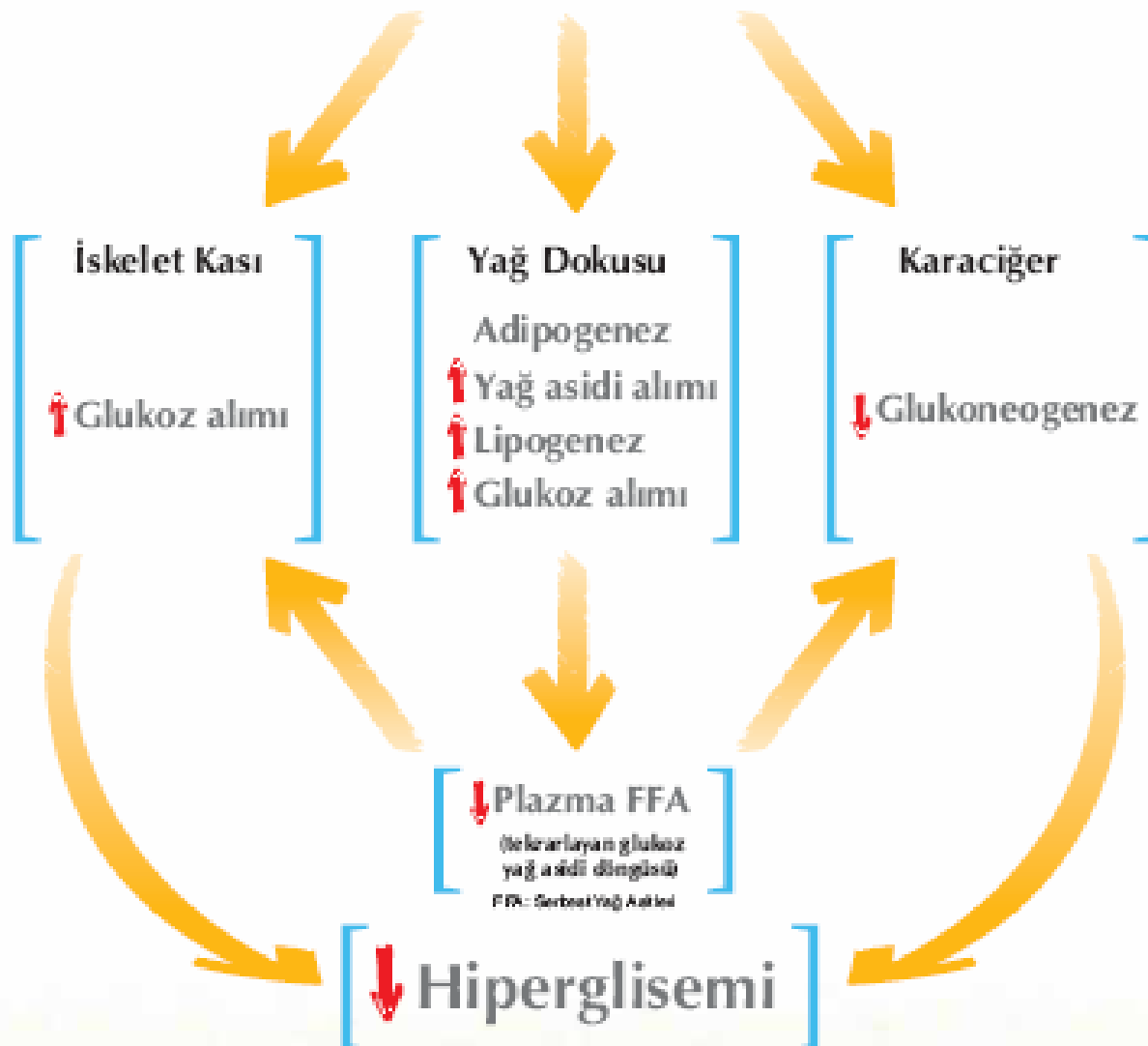
TİYAZOLİDİNDİONLAR

GlK'dan iyi emilirler ve plazma proteinlerine güçlü bağlanırlar.

CYP450 enzimleri ile metabolize edilir ve meglitinidlerde olduğu gibi kan düzeyleri bu enzimleri değiştiren ajanlardan etkilenir.

Yağ doku, karaciğer ve iskelet kasında insülin direncini azaltarak hipoglisemik ajanların etkilerini artırır ve karaciğerde glukoneogenezi azaltarak etki gösterir.

TIYAZOLİDİNDİON



TİYAZOLİDİNDİONLAR

Kardiyovasküler risk faktörleri üzerine yararlı etkileri bulunmaktadır.

- ---Kan basıncını düşürür.
- ---Lipid profilini olumlu etkiler.
- ---Fibrinoliz yapar.

Glitazonlar



GLİTAZONLAR

Yeni bir grubun ilki troglitazon 1997'de onaylandığında, büyük bir heyecan ve tartışmaları da başlatmıştır.

Troglitazon hepatotoksite nedeniyle 2000 yılında çekilmiştir.

Pioglitazon ve rosiglitazonda hepatotoksisite görülmemiştir.

Daha sonra rosiglitazon piyasadan çekilmiştir (KVH mortalite, 2010).

Pioglitazon grubun tek ilacı olarak piyasadadır (bazı ülkelerde mesane kanseri riski nedeniyle yasaklanmıştır).

ROSİGLİTAZON

Rosiglitazon, insüline karşı duyarlılığı artırarak anti-hiperglisemik etki gösteren tiyazolidindion sınıfından bir antidiyabetik ilaçtır.

İlaçlarda, rosiglitazon maleat şeklinde kullanılmıştır.

Advers etkilerin en sık görüleni, üst solunum yolları enfeksiyonları ve baş ağrısıdır.

Tedavi edilen hastaların az bir kısmında anemi, ödem ve hiperkolesterolemi gibi advers etkiler oluşmuştur.

Kolesterol seviyelerindeki yükselme hem LDLc ve HDLc seviyelerindeki hem de toplam kolesterol oranındaki yükselmeye bağlantılıdır.

Uzun süreli çalışmalarda HDLc seviyesi değişmemiştir.

ROSİGLİTAZON

Rosiglitazon ve metforminin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda anemi, rosiglitazonun tek başına kullanılmasından daha fazla bildirilmiştir.

Kullanan hastalarda doza bağlı olarak kilo artışı görülmüştür.

Rosiglitazon ile beraber insülin veya başka oral hipoglisemik ajan kullanan hastalarda hipoglisemi riski olabilir ve beraber kullanılan ajanın dozunun azaltılması gerekebilir.

Diyabetik hastalarda kalp yetmezliği oluşma riskinin diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.

PIOGLİTAZON

Pioglitazon tiazolidindion grubu antidiyabetik bir ajandır ve pankreatik insülin salgılanmasında artışa neden olmadan, insüline karşı hedef hücrelerin cevabını arttırarak kan glukoz seviyesini düşürür.

Pioglitazonun etkileri insülin direncinde azalmaya neden olabilir.

Pioglitazon, hayvanlardaki karaciğer, yağ ve iskelet kas hücrelerinde insülin duyarlılığının artmasına neden olan nükleer reseptörleri (peroksizom proliferatör-aktive edici gamma-reseptör) aktifleştirerek etkisini göstermektedir.

Pioglitazon tedavisi karaciğerden glukoz yapımını azaltır ve insülin direncinin olduğu olgularda periferik glikoz kullanımını arttırır.

PIOGLİTAZON

Pioglitazon antihiperglisemik etkisini sadece insülin varlığında gösterebilir.

Bununla birlikte pioglitazon tip I diyabet hastalarında veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Pioglitazon vücutta su tutulumuna neden olarak, kalp yetmezliğine zemin hazırlayabilir ya da mevcut kalp yetmezliğini arttırabilir.

Hastalar kalp yetmezliğinin belirti ve bulguları açısından izlenmelidir.

PIOGLİTAZON

Pioglitazon kullanımı sonrasında çok nadiren hepatosellüler fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir.

Bu nedenle pioglitazon kullanan hastalarda periyodik olarak karaciğer enzimleri izlenmelidir.

Tüm hastalarda karaciğer enzimleri tedavi öncesinde kontrol edilmeli ve enzim seviyeleri yüksek olan hastalarda (ALT, normal değerlerinin üst sınırından 2,5 kat fazla olduğu durumlar) veya diğer karaciğer hastalığı şüphesi olanlarda pioglitazon başlanmamalıdır.

PIOGLİTAZON

Klinik çalışmalarda pioglitazonla ilgili doza bağımlı olarak kilo artışına yönelik sonuçlar vardır.

Bazı vakalarda kilo artışı kalp yetmezliği ile ilişkili olabileceğinden kilo takibi dikkatlice yapılmalı ve hastalara diyetlerine önemle uymaları tavsiye edilmelidir.

İnsülin veya oral hipoglisemik ajanlarla kombine halde pioglitazon kullanan hastalarda hipoglisemi açısından risk olabilir ve dozun azaltılması gerekebilir.

α -GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

Akarboz

Yemekle birlikte alınarak karbonhidratların emilimini engeller.

Barsakta oligosakkaritleri parçalayan enzimleri inhibe ederler ve glukozun absorpsiyonu gecikir ve azalır.

T2DM'de hiperglisemi tedavisine tek bir oral antidiyabetik ile başlanır. Hastalığın ilerlemesi durumunda ikinci bir antidiyabetik, parenteral insülin veya glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör antagonist kombinasyonuna gerek olabilir.

T2DM tedavisinde, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla antihipertansif, antihiperlipidemik ve antiplatelet ilaçlar da kullanılmaktadır.

Eşlik eden farklı hastalıklar nedeniyle özellikle yaşlı grup başta olmak üzere polifarmasi uygulamaları yaygındır. Bu nedenle T2DM hasta grubu ilaç-ilac etkileşimleri açısından risk altındadır.

Table 2. Substance-specific drug–drug interactions with antidiabetic medication in clinical routine.

Antidiabetic drug	Medication with risk of interaction	Mechanism	Potential clinical effect	Clinical management	Clinical relevance
Sulfonylurea	Fluconazole, miconazole, fibrates, H ₂ -antagonists, phenylbutazone, sulfonamide, chloramphenicol	Inhibition of CYP2C9	Elevated risk of hypoglycemia	Dose reduction if applicable, blood glucose monitoring	Moderate
	Clarithromycin, verapamil	Inhibition of P-glycoprotein and CYP enzymes	Elevated risk of hypoglycemia	Dose reduction if applicable, blood glucose monitoring	Moderate
	Salicylic acid, phenylbutazone, sulfonamide, heparin	Displacement of plasma protein binding	Elevated risk of hypoglycemia	blood glucose monitoring	Minor
	ACE inhibitors	Elevated tissue insulin sensitivity through vasodilation	Elevated risk of hypoglycemia	blood glucose monitoring	Minor
	Ethanol	Inhibition of gluconeogenesis	Prolonged hypoglycemia	Avoidance of increased alcohol consumption	High

Magnesium salts	Elevation of gastric pH	Elevated risk of hypoglycemia	Intake at least 1 hour before antacid intake	Uncertain
DPP-4 inhibitors, GLP1 analogs	Synergistic effects	Elevated risk of hypoglycemia	Dose reduction	Moderate
Rifampicin	Induction of CYP2C9 and P-glycoprotein	Efficacy ↓, elevated blood glucose	Dose increase if applicable, blood glucose monitoring	Moderate
Cholestyramine, colestesvelam	Impaired gastrointestinal absorption	Efficacy ↓, elevated blood glucose	SU intake 2–4 hours in advance	Uncertain
Nonselective beta blockers	Blockade of pancreatic β -2-receptors?	Efficacy ↓, elevated blood glucose	Blood glucose monitoring	Moderate
Bosentan	Elevation of transaminases	Hepatotoxicity ↑	Contraindicated	High

Interacting herb	Pharmacokinetic mechanism; pharmacodynamic mechanism	Antidiabetic drug affected
Aloe vera	inhibitory effects on CYP3A4 and CYP2D6; insulin-sensitizing effects	increased efficacy: Pioglitazone and Repaglinide; additive effects with antidiabetics in general
Andrographis paniculata	inhibitory effects on CYP3A4 and CYP2C9 activities; enhanced glucose transport by glucose transporter 4	probably increased efficacy: Glibenclamide, Glimepiride, Nateglinide, Rosiglitazone; Pioglitazone, and Repaglinide; maybe additive effects with antidiabetics in general
Ginseng	induction of CYP3A4; stimulates insulin secretion	probably decreased efficacy: Glibenclamide; Pioglitazone; Meglitinides; Sitagliptin, Saxagliptin; additive effects with antidiabetics