

# İleri obez diyabetiklerde antidiyabetik ajan seçimi

**Dr. Mustafa ÖZBEK**  
**Dışkapı YBEAH Endokrinoloji Kliniği**  
**ANKARA**  
**16.11.2018**

# Genel bilgiler

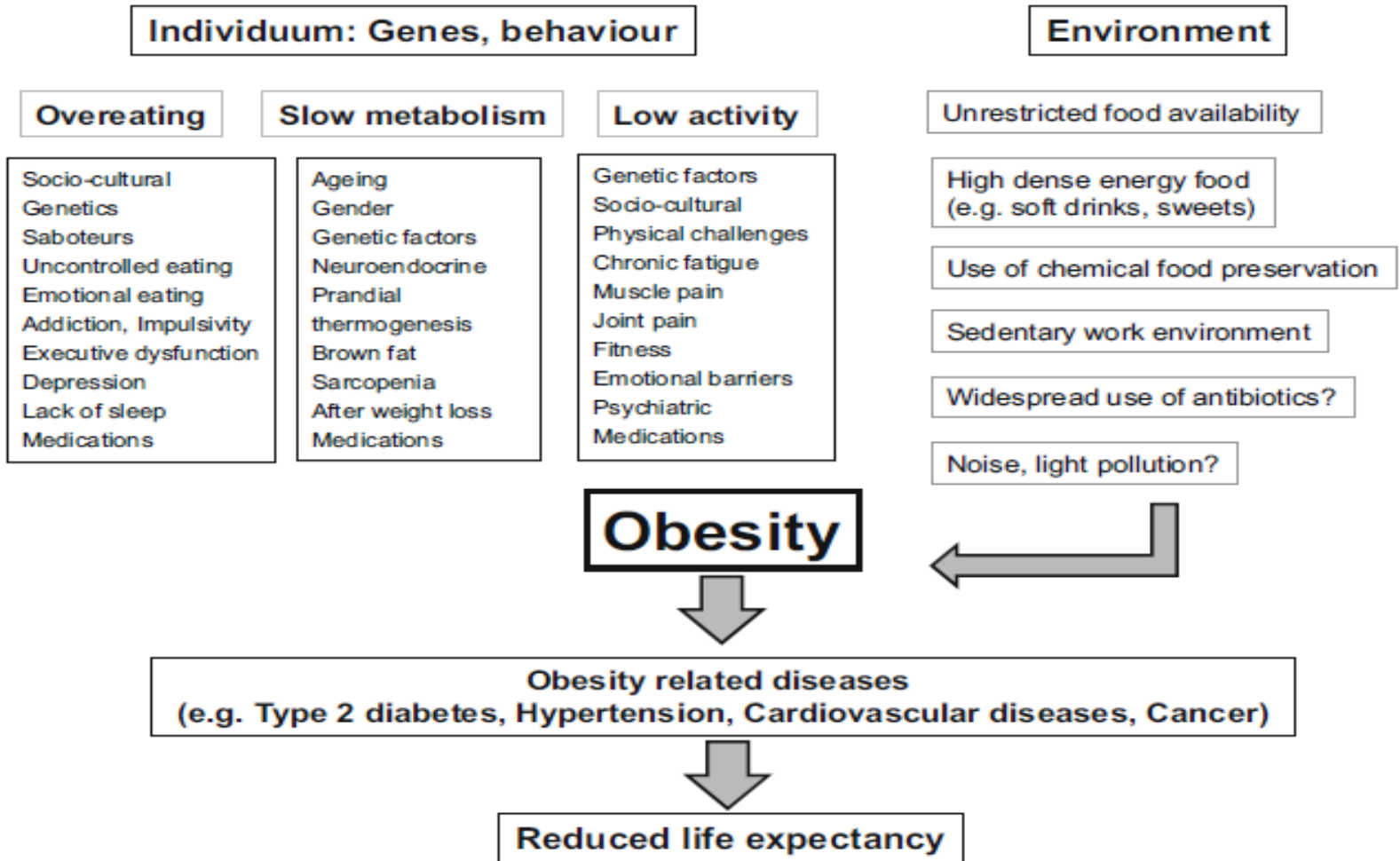
Obezite:

- özellikle son 20 yıldır tüm dünyada prevalansı giderek artış gösteren önemli bir sağlık sorunu
- Tip 2 diyabet hastalarının % 80'i obez
- tip 2 diyabet, hipertansiyon, KVO, inme, hiperlipidemi, OSAS, osteoartrit ve malignite gibi önemli komorbiditeler ile birlikte

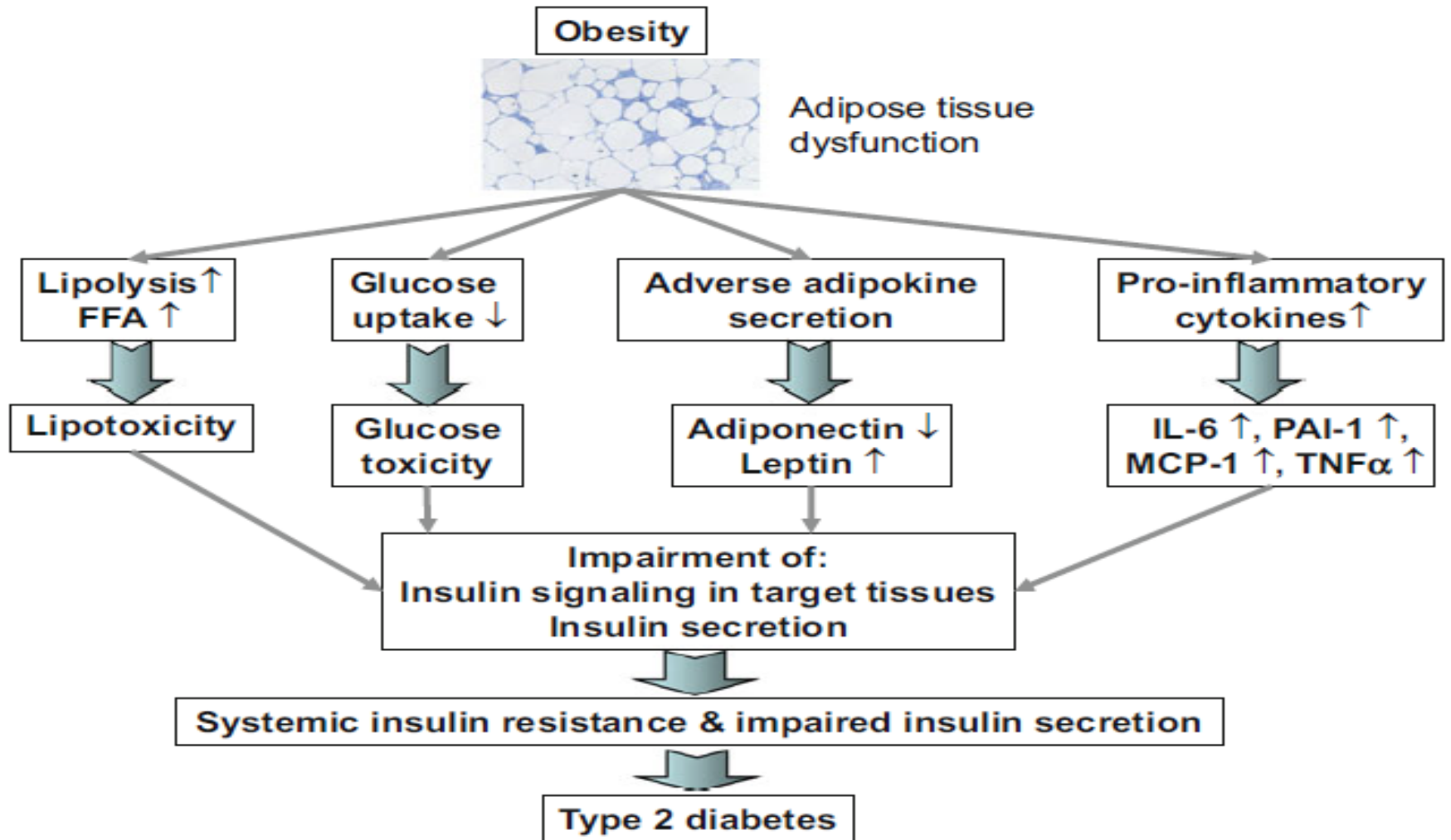
- Obez tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrol ( insülin rezistansı,  $\beta$ - $\alpha$ -hücre disfonksiyonu )ve kilo kaybına yönelik tedavi planlanmalı
- Tedavi maliyeti, yan etki profili ve etkinlik yönünden hastaya özgü tedavi şekli belirlenmeli

Diabetes Care, 2016; 39: S1-112

# Obesity etiology



# Diyabetin etyopatogenezi



# Tedaviyi nasıl planlayalım ?

- Obezite ve tip 2 diyabet birlikteliğinde tedavi stratejisi, glisemik kontrol ve kilo kaybı üzerine olmalıdır.
- Kullanılan ilaç, hiperglisemi için etkin iken kilo kaybettirici etkisi de olmalıdır.
- BMI > 35 kg /m<sup>2</sup> olan ileri obez diyabetik olgularda daha da dikkat edilmeli

- Kardiyovasküler komorbiditeleri/risk faktörlerini kapsayacak şekilde bir tedavi yöntemi belirlenmeli
- Diğer komorbid durumlar için de ek fayda sağlamalı ( NASH, inme, OSAS vs )

# Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes

## A Meta-analysis

- Bireysel olarak farklı cevaplar alınmasına rağmen
- 301 randomize çalışma, 417 367 hasta
- 24 hafta veya daha uzun süreli
- SGLT-2i, GLP-1 RA uygun dozlarda ortalama, 2-3 kg kilo kaybı
- Metformin, alfa glukozidaz inh, DPP-4i nötral ( bazı çalışmalarda 0.5-1 kg kayıp olmasına rağmen)
- SU, glinidler, pioglitazon ve insülin kilo alımı



## **Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis**

257 randomize çalışma, 54 farklı ilaç, 84 696 hasta

- Pioglitazon, 2.6 kg
- Glimepid, 2.1 kg
- Gliklazid, 1.8 kg
- Sitagliptin, 0.55 kg
- Nateglinid, 0.3 kg

Kilo kaybı yapan ilaçlar:

- Metformin, -1.1 kg
- Liraglutid, -1.7 kg
- Exenatid, -1.2 kg

# Anti-diyabetik ajanlar

Kilo kaybı yapan anti-diyabetik ajanlar

- Metformin, SGLT-2i, GLP-1RA

Kilo üzerine minimal etkili antidiyabetik ajanlar

- DPP-4i

Kilo alımına neden olan antidiyabetik ajanlar

- Pioglitazon, SU, insülin

# metformin

HbA<sub>1c</sub>

% 1-1.5 ↓

hipoglisemi

-

Kilo kaybı

DPP, 3 yılda 2.9 kilo kaybı  
Leptin sensitivitesinde artma  
NPY, leptin ve GLP-1 üzerinden besin alımında azalma

KVS etkinlik

MI riskinde % 39,  
Diyabet ilişkili ölüm riski %32,  
Tüm nedenlere bağlı mortalitede %36 azalma

maliyet

uygun

# GLP-1R agonistleri

- Endojen GLP-1 gibi etki

Glukoza bağılı olarak,

- İnsülin salgısını ve  $\beta$ -hücre kitlesini  $\uparrow$
- Glukagon  $\downarrow$
- Mide boşalmasını yavaşlatır

Diabetes,2002,51:s434-442

- NPY / AgRP nöronlarını inhibe ederek, POMC / CART nöronlarını stimüle ederek besin alımında azalma
- Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi
- Kahverengi yağ dokusunda termogenezin artması

Best Practice & Research C Endocrinol & Metab. 32, (2018); 535-549.

- Exenatid, lixisenatid, liraglutid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid. FDA onaylı GLP1R agonistleri
- Kardiyovasküler güvenlik çalışması ( + )
- Exenatid, 2x1/gün
- Liraglutid 1.8 mg /gün
- Liraglutid 3 mg /gün
- Dulaglutid /hf.

## Liraglutid,

- tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalitede anlamlı azalma ile ilişkili

N Engl J Med 2016;375: 311–22.

KVS korumanın dışında,

- lipid profilinde iyileşme
- NASH,
- kan basıncında azalma,
- nöropatide iyileşme



- Kısa etkili olanlar, daha fazla pik daha fazla GİS yan etkisi (bulantı, kusma )
- Moleküler yapısına göre kilo üzerine etki mevcut
- Kilo kaybı grup içerisinde farklılık gösterebilir. En fazla liraglutide kullanımında olmakta.
- Albiglutide ve dulaglutide daha büyük moleküler yapıya sahip. CNS geçişleri daha az olduğu için daha az kilo kaybı

N Engl J Med 2016; 375: 311–22.

N Engl J Med 2017; 377: 1228–39.

- Obez tip 2 diyabetiklerde , ikili veya üçlü kombinasyon gerektiren durumlarda sadece kan şekeri regülasyonu için değil, diğer risk faktörleri de dikkate alınır, günlük veya haftalık GLP1RA ile tedavinin daha etkin ve avantajlı olduğu görülmektedir.
- Tip 2 diyabette üçlü tedavi protokollerinde GLP1RA , bazal insülin yerine alternatif olarak düşünülebilir/düşünülmeli
- Özellikle, MDI ile tedavi edilen obez diyabet hastalarında, bireyselleştirilmiş vakalarda günlük veya haftalık GLP1RA uygulaması ile daha iyi sonuçlar alınabilir.
- Glisemik kontrol, insülin sensitivitesinde artma, glukagonda azalma, kilo kaybı

CDA, 2017

Lancet,2014;384:2228-34.

# SGLT-2 inhibitörleri

- Hba1c'de %0.7.0 düşme, ortalama 1.8 kg kilo kaybı
- kan basıncında 4.5-5.0 mmHg ↓
- Empagliflozin< canagliflozin<dapagliflozin
- KVS mortalitede azalma, renal fonksiyonlarda iyileşme gibi olumlu etkileri nedeniyle obez tip 2 diyabetiklerde etkin bir ilaç grubu
- UTI, fungal enfeksiyonlar,hipovolemi, DKA, osteoporoz, amputasyon riskinde artma, akut böbrek yetmezliği, inme riskinde artma gibi ciddi yan etki profili
- Yarar / zarar dengesi gözetilmeli

Obesity, 2018; 26 :70-80.

Ann Intern Med.2013,159;262-274

## Empagliflozin, KVS güvenlik çalışması;

- Kardiyovasküler ölümlerde %38
- Kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon riskinde %35
- Tüm nedenlere bağlı mortalitede %32 risk azalması

N Engl J Med. 2015;373:2117–28.

## Dapagliflozin KVS güvenlik çalışması;

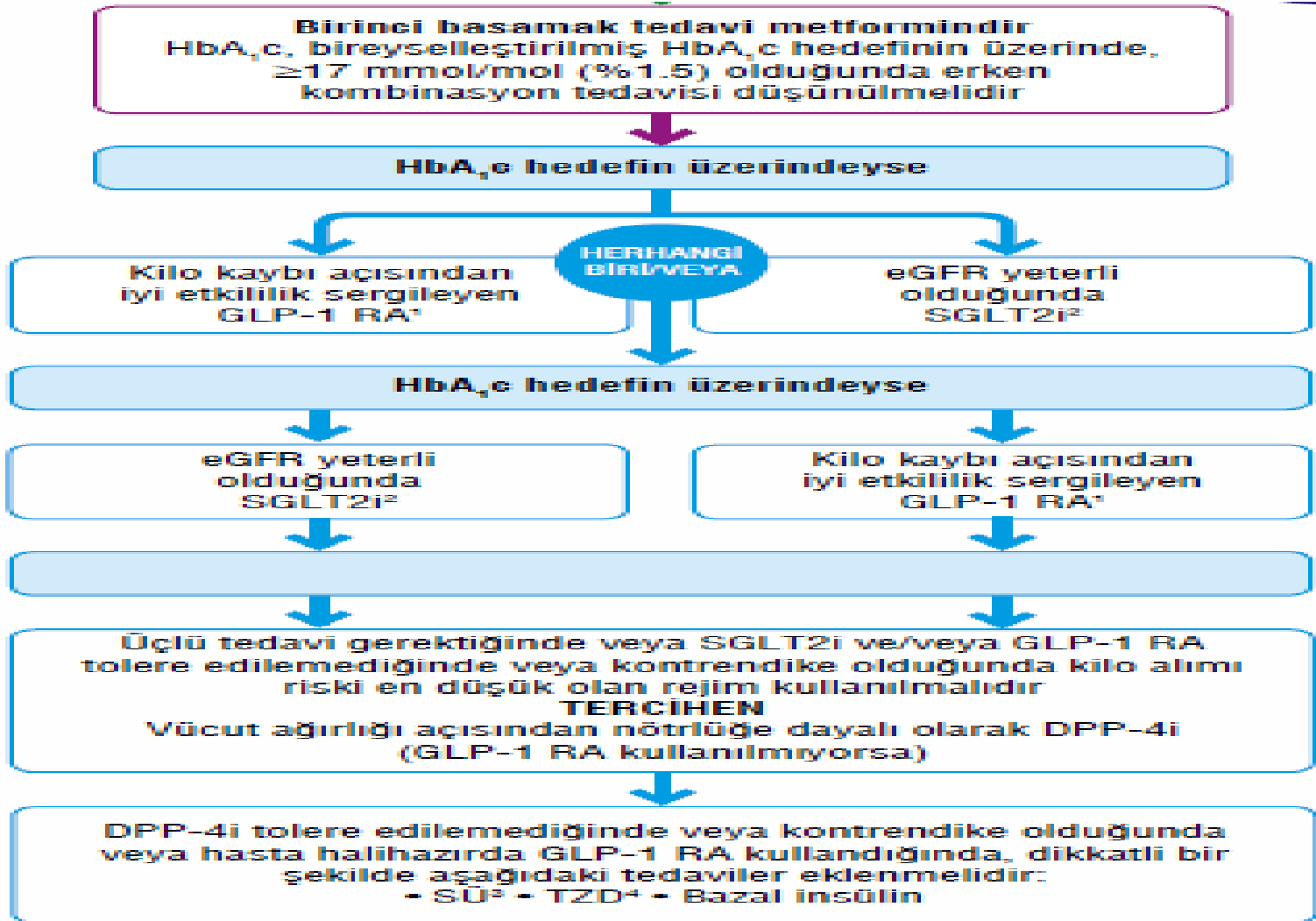
- Kalp yetmezliği olmayan grupta, KY'ne bağlı hastaneye yatışta %27
- KV ölüm ve KY'ne bağlı hastaneye yatış kompozit sonlanımda %17 rölatif risk azalması
- 3p MACE' de güvenli

*A Heart J,2018 (7);200:83-89.*

# İkili kombinasyon

İlaç / kombinasyon	Hba1c ( % )	Kilo kaybı
metformin	1.1	-1.1
DPP-4i	0.5-1.0	nötral
SGLT-2i	0.6-0.70	-1.8
GLP-1RA	1.0	-1.73
Met + DPP-4i	0.64	-0.21
Met + SGLT-2i	0.72	-2.15
Met + GLP-1RA	0.82	-1.6
SGLT-2i + GLP-1 RA	-0.39-1.05	-3.07-4.6

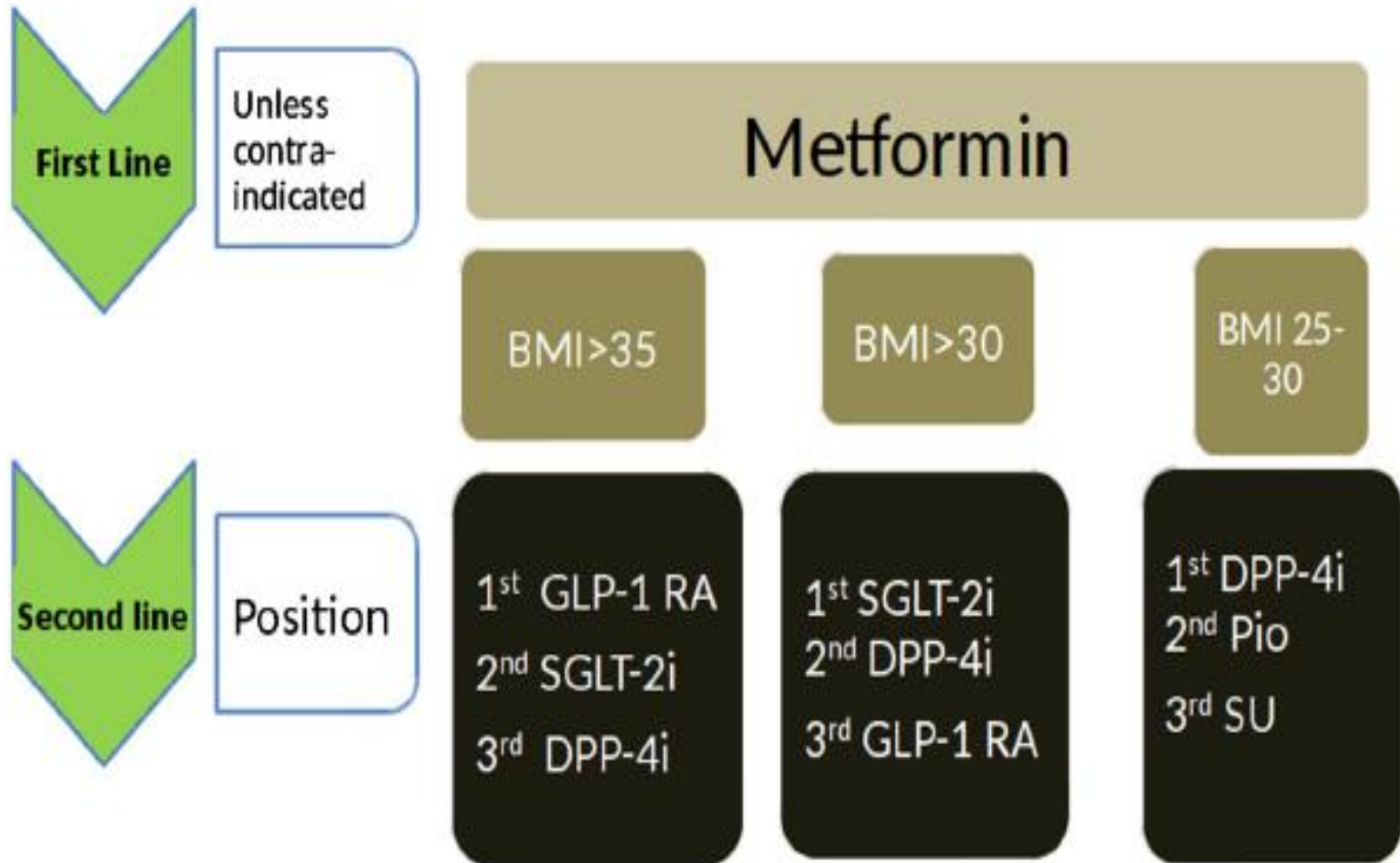
# ADA/EASD-2018



1. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > eksenatid > liksisenatid

2. SGLT2i'nin başlangıçta ve devam eden kullanımında endike olan eGFR düzeyi açısından bölgeye ve ilgili ajana göre değişiklik gösterdiği unutulmamalıdır

# İleri obez diyabetiklerde tedavi nasıl olmalı ?





# Met + GLP-1RA + SGLT-2i kombinasyonu

- BMI > 35 kg /m<sup>2</sup> obez tip 2 diyabetiklerde
- SGLT-2i'nin zamanla glisemik etkileri zayıflamakta
- Glukagon artışı en önemli neden
- Tedaviye GLP-1RA eklenmesi glukagon artışını dengelemede gerekli

NJEM. 2015,373;2117-28.

JCEM. 2015,100;2849-52.

Diabetes Obes Metab.2016;18:224-235.

- Bu kombinasyonla sinerji sađlanır
- Daha az yan etki, daha iyi glisemik kontrol ve kilo kaybı
- Kardiyoprotektif ve renoprotektif özellikler

# SGLT-2 INHIBITOR THERAPY ADDED TO GLP-1 AGONIST THERAPY IN THE MANAGEMENT OF T2DM

- GLP-1RA tedavisine SGLT-2i (canagliflozin ) eklendiğinde,
- HbA1c ve vücut ağırlığında anlamlı azalma saptanmış ( % 0.39, -4.6 kg )
- Yan etki görülme sıklığında artış yok

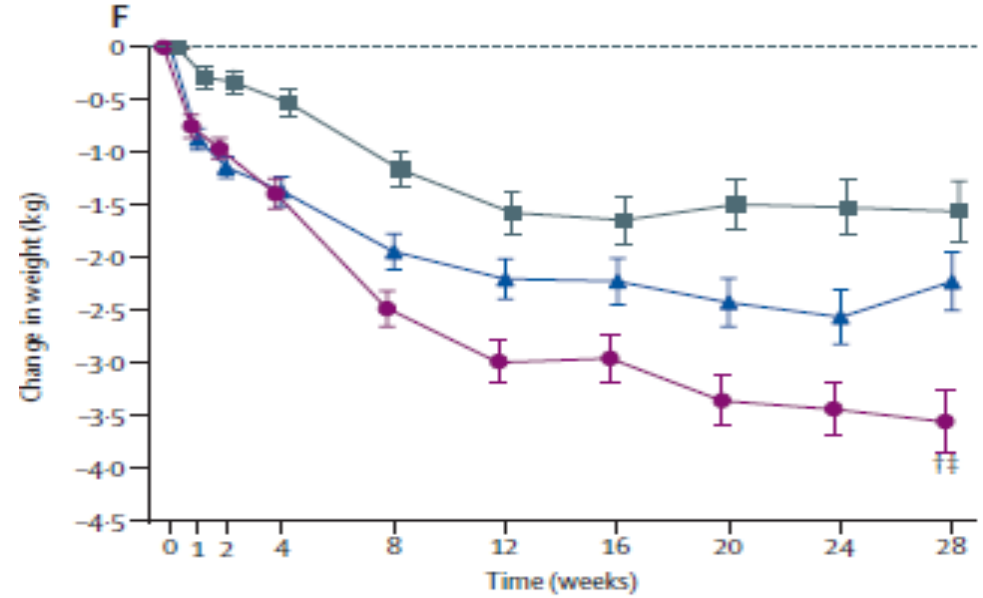
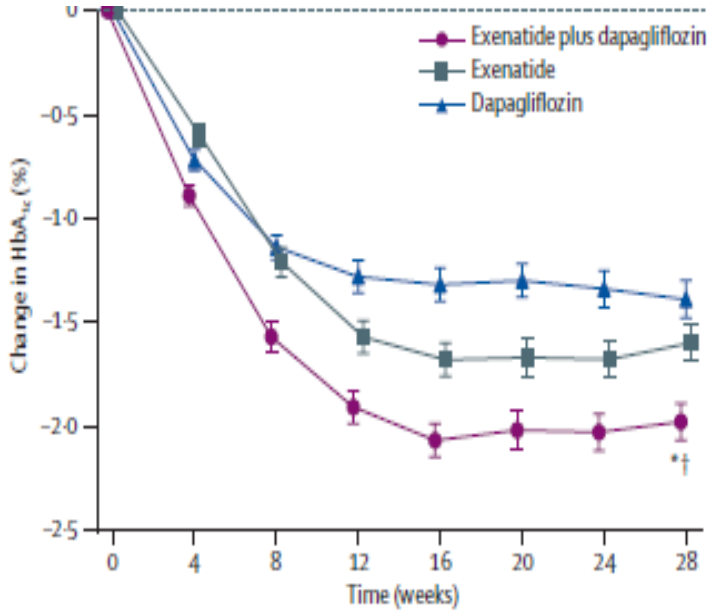
# Combination therapy with GLP-1 analogues and SGLT-2 inhibitors in the management of diabetes: the real world experience

- GLP-RA tedavisine SGLT-2i eklendiğinde,
- hba1c ve vücut ağırlığında anlamlı azalma saptanmış ( ilk 3-6 aylık dönemde, % 1.05 -3.07 kg , insülin dozunda 6.8 u )
- 9-12 aylık takipler sonucunda, % 1.13, - 8.31 kg kayıp olmuş.
- Kan basıncında anlamlı bir azalma olmamış
- Renal fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik yok

Endocrine,2017;55:173-8.



**Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial**



- met + dapa + exenatide / hf kombinasyonunda, 28 hafta sonunda HbA<sub>1c</sub>'de % 2 azalma, 3.6 kilo kaybı görülmüş.
- Üçlü kombinasyon tedavisinde kilo kaybı, kan basıncında iyileşme, daha az hipoglisemi

# sonuç

- İleri obez diyabetik hastalarda glisemik hedefler hastaya göre bireyselleřtirilmeli
- Tedavi ile kilo alımından kaçınılmalı
- Glisemik hedeflerde başarılı olunamaz ise cerrahi düşünülmeli

Teşekkür ederim.