

GLİNİDLER

Uzm Dr Ece Harman

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Glinidler, hızlı başlangıç ve kısa etki süresi ile karakterize insülin sekrete eden kimyasal olarak heterojen yapıya sahip yeni sınıf ilaçlardır. Repaglinid ve nateglinid bu grupta yer almaktadır. Bu ilaçlar, ATP-bağımlı K kanallarının kapanması yoluyla etki ederler. Glinidlerin HbA1c'yi düşürücü etkinliği, sülfonilürelere eşdeğer olmakla birlikte, postprandial glukoz değerleri üzerindeki etkisi daha ön plandadır. Yapılan çalışmalar, öğün atlanması ya da kayması durumunda ve özellikle nokturnal hipoglisemi riskinde azalma olduğunu göstermiştir. Bu ilaçlar, erken dönem tip 2 diyabette metformin ile kombine olarak kullanıldığında yararlıdır. Gemfibrozil ile birlikte kullanımında önemli ilaç-ilac etkileşimi görülebilir. Bu durum, glinidlerin hepatik metabolizmasına ve bilier eliminasyonuna bağlıdır, repaglinid böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Nateglinid, daha kısa etki süresine sahip olup açlık plazma glukoz seviyeleri üzerinde hemen hemen hiçbir etki oluşturmaz. Bazı deneysel veriler; glinidlerin β hücre fonksiyonunu hipoglisemik sülfonilürelere göre daha iyi koruduğu ve uzun dönemde kardiyovasküler koruyucu etkisi olduğu ortaya çıkan postprandial glukoz seviyelerinde iyileşme meydana getirdiğini göstermiştir. Glinidler, sülfonilüre yapısında olmayan fakat insülin sekresyonunu stümüle eden (insülin sekretegogu) ilaç grubudur.

Anahtar kelimeler: Nateglinid , repaglinid, tip 2 diyabet ve insülin sekresyonu

ABSTRACT

GLINIDS

Glinides represent a chemically heterogenous new class of insülin-secreting agents characterized by a rapid onset and short duration of action. They act by closure of the ATP-dependant K channel. Repaglinide has an equivalent HbA1c lowering effect to conventional sulfonylureas but reduces predominantly postprandial glucose levels. Several studies indicate a decreased risk of hypoglycaemias, particularly nocturnal or in case of shift or omission of a meal. This drug appears particularly useful in early stage type 2 diabetes or in combination with metformin. The only significant drug-drug interaction concerns gemfibrozil. Due to its hepatic metabolism and biliary elimination, repaglinide can be used in patients with renal insufficiency. Nateglinide has a even shorter duration of action and has almost no effect on fasting plasma glucose levels. Several experimental data suggest that glinids could preserve β cell function over time better than hypoglycaemic sulfonylureas, and that the improvement of postprandial glucose levels could exert a long term protective cardiovascular effect.

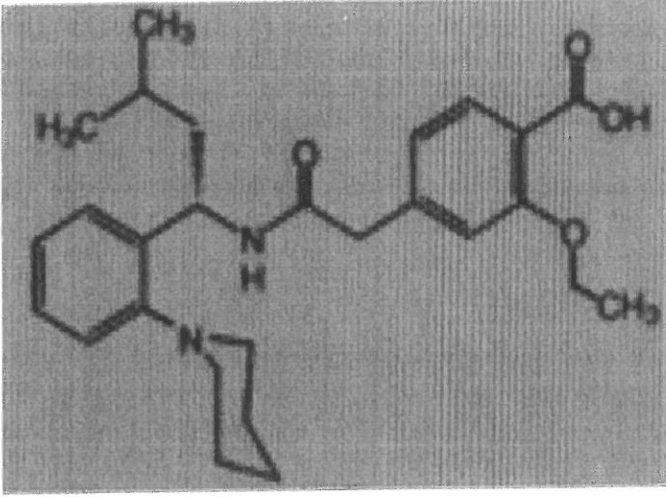
Key words: Repaglinide, nateglinide, type 2 diabetes and insulin secretion.

REPAGLİNİD

Glibenclamid' in sülfonilüre olmayan kısmından türetilen benzoik asit derivesi olup non-sülfonilüre insülin sekretegogudur. Repaglinid; meglitinidlerin ilk üyesidir ve

beta hücre aracılığı ile insülin sekresyonunu artırır. Repaglinid preprandiyal uygulandığında insülin sekresyonunun birinci fazını düzenleyerek insülin sekresyon profilini normal fizyolojik paterne benzer hale getiren hızlı başlangıç ve kısa etki süreli oral antidiyabetik ajandır (1).

Kimyasal yapısı



Etki Mekanizması

Repaglinid; pankreas beta hücre membranında bulunan SUR (Sülfonilüre reseptörü) a bağlanarak sülfonilürelerin yaptığı gibi hücre membranındaki ATP' ye duyarlı potasyum kanallarını kapatarak insülin sekresyonunu stimüle etmektedir. Böylece; potasyum iyonlarının hücre dışına çıkışı inhibe olur ve hücre membranı depolarize hale gelir, kalsiyum kanalları açılarak hücre dışındaki kalsiyum iyonları hücre içine girer. Hücre içindeki kalsiyum konsantrasyonundaki artış, hücre içi insülin granüllerinin beta hücre membranı ile birleşmesine ve insülin sekresyonuna yol açar (2). Sülfonilürelerden farkları;

- * Beta hücrelerinden insülin sekresyonunu uyarıcı etkisinin yalnızca glukoz varlığında ortaya çıkması
- * İzole pankreas adacıklarında glukoz ile uyarılan biyosentez aktivitesini inhibe etmemeleri
- * Glukoz aracılığı ile ATP'ye bağımlı potasyum kanalındaki inhibitör etkisinden bağımsız olarak ekzositozu hızlandırmamalarıdır.

Farmakokinetik

Repaglinid; oral alımı takiben hızla absorbe edilmekte ve 5-10 dakika içerisinde kan dolaşımında saptanabilir hale gelmektedir. Bu nedenle preprandiyal uygulama için uygun bir ilaçtır. Repaglinid'in yarılanma ömrünün kısa olması (ortalama bir saat kadar) post-prandiyal dönemde hipoglisemi görülme riskini azaltmaktadır. Etkileri hızlı başlamakta ve kısa sürmektedir (Ortalama 4-6 saat). Repaglinid esas olarak karaciğerde sitokrom P 450 3 A4 izoenzim sistemi tarafından metabolize edilmekte ve safra ile atılmaktadır. Repaglinid plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%95). Metabolize olan %98'lik kısmın %90'ı safra yolu ile feçesle ve %8'i idrarla atılır. Bu nedenle repaglinid'in metabolizması böbrek fonksiyonlarından bağımsızdır ve repaglinid metabolitlerinden hiçbirisi kli-

nik olarak önemli hipoglisemik aktivite göstermemektedir. Bu nedenlerle repaglinid'in hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliğinde kullanılabileceği düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda repaglinid'in böbrek fonksiyonu bozuk hasta grubunda normal sağlıklı kişilere göre fazla hipoglisemi riski taşımadığı gösterilmiştir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde ise dikkatli olunmalıdır (10). Repaglinid'in etkinliği ile ilgili yapılan dört haftalık bir çalışmada; hastalara uygulanan toplam repaglinid dozunun aynı olduğu öğünle ilişkili uygulama (sabah-öğle-aşam yemeğinde 0,5 mg) ile öğünle ilişkili olmayan uygulama (sabah 1 mg ve akşam 0,5 mg) karşılaştırıldığında, üç öğün uygulamasında HbA1c'de %1,0 azalma saptanırken diğerinde ise ancak %0,3'lük bir düşme tespit edilmiştir (11).

Repaglinid'in temel özellikleri:

- * Non-sülfonilüre insülin sekretegudur (Benzoik asit derivativesi).
- * Sülfonilüreler gibi KATP kanalları kapatılarak etkinlik gösterir.
- * Etkisi için glukoz gereklidir.
- * Sülfonilürelere göre etkisi daha hızlı başlar ve daha kısa sürer (Ortalama 4-6 saat).
- * Öğünlerden 15 dakika önce 0,5 mg dozlarla başlanır (günde 3 veya 4 kez 0.5-4 mg, max. 16 mg/gün).
- * %90 feçes ile atıldığı için renal yetmezlikte kontrendike değildir.
- * Özellikle post-prandiyal hiperglisemide etkilidir.
- * Sülfonilüre'lere göre daha az hipoglisemi ve kilo alma görülür.

Repaglinid ile ilgili yapılan çalışmalar:

Bir çok çalışmada repaglinid ile sülfonilüre'ler etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. Repaglinid preprandiyal olarak 0,5-4 mg'lık dozlarla kullanılırken, sülfonilüre'ler (Glibenclamid veya Glipizid) sabah ve akşam olmak üzere iki dozda kullanıldığı da repaglinid'in glisemik kontrolün devamını sağlama açısından glipizid'e göre daha az etkili olduğu, HbA1c'deki düşmeye göre ise glipizid ve glibenclamid ile eşdeğer olduğu bildirilmiştir (3). Hafif gıdaların tüketildiği ara öğünler atlanıp öğünlerin esnek olarak uygulandığı diyet rejimi (Öğün başına bir doz, öğün atlanırsa doz yok) uygulandığında repaglinid grubunda daha iyi glisemik kontrolün sağlandığı ve daha az hipoglisemi görüldüğü saptanmıştır. Genel olarak hipoglisemi; repaglinid alanların %16'sında, sülfonilüre kullananların ise %15-20'sinde görülmüştür (4). Diyabetli hastaların öğünlerini atlaması hiçbir şekilde önerilmese de pratikte bazı hastaların öğün atladıkları bilinen bir gerçektir. Repaglinid alan böyle hastaların öğün atladıklarında ilaç almamaları önerilmelidir (5). Yapılan çalışmalarda; obez tip 2 diya-

betli hastalarda da repaglinid etkisinin vücut ağırlığından bağımsız olduğu ve ilacın normal kilolu hastalardaki kadar etkin olduğu gösterilmiştir (6). Metformin tedavisindeki kötü kontrollü (HbA1c > %7.1, Obez, Beden kitle indeksi > 31 kg/m²) Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada bir aylık giriş döneminden sonra hastalar; üç gruba ayrılarak (1-3 gr metformin kullananlar / 0,5-4 mg repaglinid monoterapisi alanlar / repaglinid ile metformin kombinasyon tedavisi alanlar) randomize edilmişlerdir. 3 aylık tedavi sonunda her iki monoterapi grubunda da HbA1c yada açlık plazma glukoz düzeylerinde değişiklik görülmez ilen kombine tedavi alan grupta HbA1c düzeyi %1,41 ve açlık plazma glukoz düzeyi 36 mg/dl azalmıştır (7). Tip 2 diyabetli hastalarda repaglinid'in insülin ile kombine edildiği bir çalışmada (öğünlerden önce repaglinid, gece yatarken NPH insülin) iyi bir glisemik kontrol sağlandığı, kilo almayı azalttığı, insülin dozunda bir azalma sağladığı böylece klasik insülin rejimlerine bir üstünlük sağlanabileceği ortaya konmuştur (8).

Kullanım şekli: Repaglinid tedavisine her öğünden 15 dakika önce düşük dozda başlanmalı (0.5 mg, 3 kez) ve glisemik kontrol sağlanana kadar 7 günlük aralarla artırılarak maksimum doza (16 mg/gün) kadar çıkarılmalıdır. Genellikle günde 3 defa 1-2 mg repaglinid ile %90 maksimum glukoz düşürücü etki elde edilmektedir. Diyet ve egzersizin başarısız olduğu tip 2 diyabetli hastalarda primer tedavi ajanı olarak kullanılabilir gibi sinerjik etki göstermesi nedeni ile metformin ile kombine edilerek de kullanılabilir.

Yan etkileri: Baş ağrısı (%9), hipoglisemi (%16-%31), ÜSYE (%10-%16), iskemi (%4), göğüs ağrısı (%2-%3), diare (%4-%5), konstipasyon (%2-%3), üriner sistem enfeksiyonu (%2-%3), artralji (%3-%6), sinüzit (%3-%6), bronşit (%2-%6), alerji (%1-%2), %1'den daha az oranda alopesi, anafaktik reaksiyon, aritmi, hemolitik anemi, ciddi hepatik disfonksiyon, hipertansiyon, sarılık, lökopeni, miyokart enfarktüsü, pankreatit, Stevens-Johnson sendromu, trombositopeni gözlenebilir.

Kontrendikasyonları: Repaglinid 'e yada ilacın formülündeki herhangi bir maddeye karşı bilinen allerji öyküsü olanlar, diyabetik ketoasidoz ve Tip 1 DM tanısı alan kişilerce kullanılması kontrendikedir.

Uyarılar ve önlemler:

- * Adrenal ve pitüiter yetmezlikli hastalardaki glukoz düşürücü etkisi açık değildir.
- * Orta-şiddetli hepatik yetmezliği olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.
- * Şiddetli renal yetmezliği olanlarda kullanımı sınırlıdır.

- * Stres ile ilişkili durumlarda (ateş, travma, cerrahi, infeksiyon); tedavinin devamında repaglinid'in kesilip insülin'e geçilmesi daha uygun olur.
- * NPH insülin ile kombine kullanımı için endikasyon yoktur. 2 çalışmada 6 olguda MI bildirilmiştir.
- * Yaşlılarda, malnütrisyonlu hastalarda, pediatrik yaş grubunda güvenlik ile ilişkili yeterli veri yoktur.

İlaç etkileşimleri:

- * CYP 2C8 indükleyici ilaçlar (Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampin); repaglinid düzeylerini ve etkilerini azaltabilir.
- * CYP 2C8 inhibe edici ilaçlar (Gemfibrozil, ritonavir, atazanavir); repaglinid düzeylerini ve etkilerini artırabilir.
- * CYP 3A4 indükleyici ilaçlar (Aminoglutetimid, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampin); repaglinid seviyelerini ve etkilerini azaltabilir.
- * CYP 3A4 inhibe edici ilaçlar (Klaritromisin, diklofenak, doksisisiklin, antifungal ajanlar, eritromisin, imatinib, nicardipin, propofol, proteaz inhibitörleri, verapamil); repaglinid düzeylerini ve etkilerini artırır.
- * Gemfibrozil'in repaglinid'in serum seviyelerini artırarak uzamış ciddi hipoglisemiler yaptığı rapor edilmiştir (9).
- * HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (Atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin gibi); repaglinid metabolizmasını azaltarak serum konsantrasyonunu artırabilirler.
- * Makrolid grubu antibiyotikler (Klaritromisin, eritromisin); repaglinid metabolizmasını azaltarak serum konsantrasyonunu artırabilirler.
- * Oral kontraseptifler; serum repaglinid konsantrasyonlarını artırırken repaglinid'ler de serum oral kontraseptif konsantrasyonlarını artırabilirler.
- * Rifampin; repaglinid etkilerini azaltırken trimetoprim; repaglinid etkilerini artırabilir
- * Etanol ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi riski artar.
- * St John's wort; repaglinid düzeylerini azaltabilir.
- * Sarımsak ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi ortaya çıkabilir.

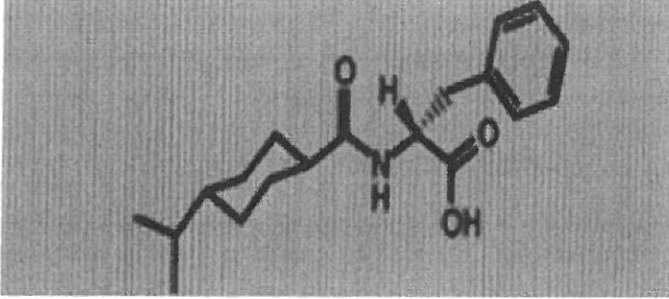
Gebelik kategorisi: C

Laktasyon ile ilişkisi: Güvenilirliği açık değildir, repaglinid kullananlarda emzirme tavsiye edilmemektedir, emziren diyabetiklerde tedavide insülin tercih edilmesi uygun olur.

NATEGLİNİD

Amino asit olan D-fenil alanin'den geliştirilmiştir.

Kimyasal yapısı



Etki mekanizması: Repaglinid'e benzerdir

Farmakokinetik:

Nateglinid çok hızlı ve tam olarak ince barsaktan absorbe edilir. Biyoyararlılığı; %72'dir. Plazma proteinlerine yoğun bir şekilde (%98) bağlanır. Sitokrom P 450 izoenzim sistemi ile karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma ömrü 1,4 saat kadardır. Etkisi, sülfonilüre ve repaglinid'e göre çok daha hızlı başlar ve daha kısa sürer. Bu nedenle post-prandiyal hiperglisemilerde etkilidir ve hipoglisemi daha az görülür⁽¹²⁾. İnsülin sekresyonunu artırıcı etkisi sülfonilürelere farklı olarak ortamdaki glukoza bağımlıdır.

Kullanım şekli: Nateglinid, genellikle yemeklerden 10 dakika önce günde 3 defa 120 mg dozunda verildiğinde glisemik kontrol üzerinde en iyi etkinliği sağlamaktadır. Tip 2 diyabetliler ile yapılan bazı çalışmalarda nateglinid'in, repaglinid ve sülfonilüre'lere göre erken faz insülin sekresyonunda normal fizyolojik paterne uygun daha iyi düzeltilmeler sağladığı gösterilmiştir. Monoterapi veya metformin ile birlikte kullanıldığında özellikle postprandiyal glukoz konsantrasyonlarını etkin bir şekilde düşürdüğü ve genel olarak glisemik kontrolü iyileştirdiği gözlenmiştir⁽¹³⁾.

Yan etkileri: Baş dönmesi (%4), kilo artışı, hipoglisemi (%2), artropati (%3), ÜSYE (%10), Flu-like sendrom (%4), sarılık, kaşıntı, ürtiker rapor edilmiştir.

Kontrendikasyonları: Nateglinid'e ya da ilacın formülündeki herhangi bir maddeye karşı bilinen allerji öyküsü olanlar, diyabetik ketoasidoz ve insüline bağımlı diyabetes mellitus tanısı alan kişilerce kullanılması kontrendikedir.

Uyarılar ve önlemler:

- * Adrenal ve pitüiter yetmezlikli hastalardaki glukoz düşürücü etkisi açık değildir.
- * Orta-şiddetli hepatik yetmezliği olanlarda dikkatle kul-

lanılmalıdır

- * Şiddetli renal yetmezliği olanlarda kullanımı sınırlıdır
- * Stres ile ilişkili durumlarda (ateş, travma, cerrahi, infeksiyon); tedavinin devamında repaglinid'in kesilip insülin'e geçilmesi daha uygun olur
- * Yaşlılarda, malnütrisyonlu hastalarda, pediatrik yaş grubunda güvenlik ile ilişkili yeterli veri yoktur.

İlaç etkileşimleri:

- * Non-selektif beta bloker ajanlarla birlikte kullanıldığında hipoglisemik etkileri artabilir.
- * Kortikosteroidler ile birlikte kullanıldığında glisemik kontrol bozulabilir.
- * CYP 2C9 indükleyici ilaçlarla (Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampin) kullanıldığında nateglinid etkileri azalabilir.
- * CYP 2C9 inhibitörleri (Flukonazol, gemfibrozil, keto-konazol, NSAİ, sülfonamidler) ile birlikte kullanıldığında nateglinid etkileri artabilir.
- * CYP 3A4 indükleyici (Aminoglutetimid, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin) ajanlarla kullanıldığında nateglinid etkileri azalabilir.
- * CYP 3A4 inhibitörleri (Klaritromisin, antifungal ajanlar, eritromisin, imatinib, nicardipin, verapamil, propofol vs..) ile kullanıldığında nateglinid etkileri artabilir.
- * Pegvisomant ile birlikte kullanıldığında antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkileri artabilir (12).
- * Tiazid diüretikleri; nateglinid'in etkinliğini azaltabilir.
- * Etanol ile alındığında hipoglisemi riski artmıştır.
- * Sarımsak, aloe, ginseng, zencefil ile birlikte alındığında hipoglisemik etki potansiyelize olabilir; St. John's wort ile birlikte alındığında nateglinid serum düzeylerinde azalma görülebilir.

Gebelik risk kategorisi: C

Laktasyonda kullanımı ile ilişkili öneriler: Repaglinid'de olduğu gibidir.

KAYNAKLAR

1. Karam JH, Salber PR, Forsham PH, Pancreatic Hormones and diabetes Mellitus, Baic and Clinical Endocrinology. Prentice-Hall international Inc, Third Edition, 617-648, 1990
2. Koloğlu S, Erişkinde Diabetes Mellitus. Temel tedavi, Fidan Kitabevi, Birinci baskı, 56-125,1983.
3. Lebovitz HE, Treatment of Diabetes Mellitus. Joslin's Diabetes Mellitus, Lea and Febiger, 13th Edition, 508-527, 1994.
4. Williams G, Pickup JC. New Drugs in the Management of Diabetes Mellitus, Textbook of Diabetes, Blackwell Scientific Publications, First Ed. 994-999,1991.
5. Bailey CJ, New Approaches to the Pharmacotherapy of Diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. Black-

- well Science, Third edition, 73. 1-73.21,2003.
6. Furlong, NJ, Hulme, SA, O'Brien, SV, et al. Comparison of Repaglinide vs Gliclazide in Combination With Bedtime NPH Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Hypoglycaemic Agents. *Diabet Med* 2003; 20:935.
 7. Furlong, NJ, Hulme, SA, O'Brien, SV, et al. Repaglinide Versus Metformin in Combination With Bedtime NPH Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Established on Insulin/Metformin Combination Therapy. *Diabetes Care* 2002; 25:1685.
 8. Özbek M, Erdoğan M, Karadeniz M, Çetinkalp S, Özgen AG, Saygılı F, Yılmaz C, Tüzün M Preprandial repaglinide decreases exogenous insulin requirements and HbA1c levels in type 2 diabetic patients taking intensive insulin treatment. *Acta Diabetol.* 2006 Dec;43(4):148-51.
 9. Niemi, M, Backman, JT, Neuvonen, M, et al. Effects of Gemfibrozil, Itraconazole, and Their Combination on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Repaglinide: Potentially Hazardous Interaction Between Gemfibrozil and Repaglinide. *Diabetologia* 2003; 46:347.
 10. Prof Dr İlhan Satman, Prof Dr Candeğer Yılmaz, Prof Dr Şazi İmamoğlu. *Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, Türkiye End ve Met. Derneği 2007, Genişletilmiş ve Güncelleştirilmiş 2. baskı*
 11. Şevki Çetinkalp. *Tip 2 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. III. Ege Diyabet Günleri Kurs Özet Kitabı, sayfa 70-74, 2005.*
 12. Şevki Çetinkalp. *Artısı ve Eksisi ile Oral Antidiyabetikler. IV. Ege Diyabet Günleri Kurs Özet Kitabı, sayfa 57-61, Kasım 2006.*
 13. *Tip 2 Diyabette Oral Antidiyabetikler, Editör: Yard. Doç Dr. Şevki Çetinkalp 2008.*



Diabet Bilimi

Mayıs 2011 / 7.50 TL (KDV DAHİL)

Cilt / 9 Sayı / 3 Yıl / 9

SULFONİLÜRELER

68

METFORMİN

73

ALFA GLUKOZİDAZ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

80

GLİNİDLER

85

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE
TIAZOLİDİNE DİONLAR

90

DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ

95

ESKİ İLACA YENİ ENDİKASYON;
TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDE BROMOKRİPTİN

101

SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORT
İNİBİTÖRLERİ İLE TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDE
YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

106

EDİTÖRLER

Prof. Dr. H. Hüsrev HATEMİ
Prof. Dr. Temel YILMAZ
Prof. Dr. Aytekin OGUZ
Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

KONU EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Mithat BAHÇECİ

YARDIMCI EDİTÖR

Uzm. Dr. Berrin KARADAĞ
Uzm. Dr. Nevhayat TULAY GOUWY

