

## BESİN-İLAÇ ETKİLEŞİMİ

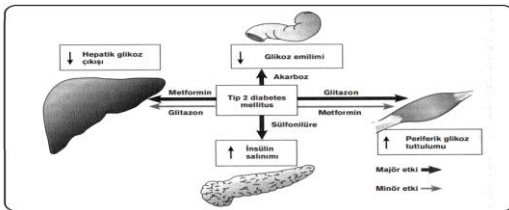
### Oral Antidiyabetikler ve Besinlerle Etkileşimi

Arş. Gör. Dr. Esmâ ASİL

Diyabetin medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler:

1. İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar
  - a. Sülfonilüreler
  - b. Meglitinid analogları
  - c. GLP-1 analogları
  - d. DPP-4 inhibitörleri
2. İnsülinin duyarılaştırıcı ilaçlar
  - a. Biguanidler (Metformin)
  - b. Tiazolidinedionlar (Glitazonlar)
3. Glukoz emilimini değiştiren ilaçlar/ alfa glukozidaz inhibitörleri
4. Amilin analogu
5. Glukoretikler

### Oral Antidiyabetik İlaçların Etki Mekanizmaları



Göven S, Kucuz A, Metin G (2022). Diyabet mellitus, Ed. Ol Fortis, Patofizyoloji, Lippincott Williams & Wilkins, 6th edition, Philadelphia, p. 940.

Diyabetin medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler:

1. İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar

#### a. SÜLFONİLÜRELER

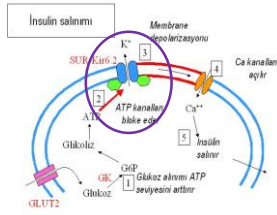
Sülfanik asit-üre çekirdeği içerirler.

Primer etki mekanizması pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını uyarmaktır.

☞ Sülfonilüreler insülin yapımını uyarmaz, mevcut insülinin salınımını uyarır. Bu nedenle pankreas insülin rezervi yeterli değilse etkili olmazlar.

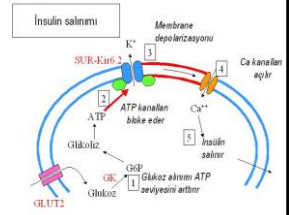
**Etki mekanizması:**

- Pankreas beta hücre yüzeyindeki özel reseptörlerine (SUR) bağlanırlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu ile ATP duyarlı K<sup>+</sup> kanalları kapanır. Beta hücresi depolarize olur. Bu da voltaja duyarlı Ca<sup>2+</sup> kanallarının açılmasına sebep olur.
- Hücre içinde artan Ca<sup>2+</sup> kalmoduline bağlanarak sekretuar granüllerde bulunan insülinin eksozitoz yoluyla sekresyonuna neden olur.



- ATP'ye bağımlı K<sup>+</sup> kanalları glukoz ve insülin salınımını uyaran diğer besinler tarafından inhibe edilebilir. Sülfonilüreler ise insülin salınımını glukozdan bağımsız olarak suboptimal glukoz konsantrasyonu varlığında da uyarabilirler.

- Ayrıca sülfonilürelerin insülin sekresyonu dışında protein kinaz C'yi aktive ederek insülin etkisini potansiyalize ettikleri ve kasta GLUT 4'ün cAMP'ye bağımlı fosforilasyonunu inhibe ederek glukoz "uptake"ini uyardıkları da rapor edilmiştir



Sülfonilürelerin kullanımının en uygun olduğu hasta grubu; diyetle kan şekeri regüle olmayan non-obez hasta grubudur.

- 1.jenerasyon sülfonilüreler: Tolbutamid, tolazamid, asetoheksamin, klorpropamid
- 2.jenerasyon sülfonilüreler: **Gliburid, glipizid, glimepid, gliklazid**
3. jenerasyon: Glimepid

**Yan etkileri:**

- Hipoglisemi
- GIS etkileri;
- Retrosternal yanma
- Bulantı
- Kusma
- İştahsızlık
- Şişkinlik hissi
- Cilde dair çeşitli etkiler

Uzun etkili sülfonilürelere hipoglisemi riski daha yüksek

Tablo 3 Sülfonilürelerin özellikleri					
Jenerik adı	Doz (mg/gün)		Pik etki (saat)	Yarılanma süresi	Etki süresi
	Ortalama	Aralık			
Tolbutamide	1500	500-3000	3-4	4.5-6.5	6-10
Chlorpropamide	250	100-500	2-4	36	60
Tolazamide	250	100-1000	3-4	7	16-24
Acetohexamide	250	250-1500	4-6	5	12-18
Glipizide	10	2.5-40	1-3	2-4	15-24
Glyburide	7.5	1.25-20	4	10	24
Glibomuride	25	12.5-100	3-4	8	8-12
Gliclazide	160	40-320	?	6-12	16-24

Kyn: Türk Diyabet Vakfı

**Tablo 3.17. Sülfonilürelerin ilaç etkileşimleri**

Sülfonilüre etkisini güçlendiren ilaçlar	Sülfonilüre etkisini zayıflatan ilaçlar
<b>A. Alıcımına bağlı olarak belirli sülfonilüre olgularına neden olanlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Salisilik asit</li> <li>- Nonsteroid antiinflamatuar (NSAI) ilaçlar</li> <li>- Sülfonamidler</li> <li>- Trimetoprim</li> <li>- Fibratlar</li> </ul>	<b>A. Metabolizmasını sağlayan enzimleri uyarırlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alkol (kronik fazla kullanımda)</li> <li>- Barbitüratlar</li> <li>- Rifampisin</li> </ul>
<b>B. Sülfonilüre metabolizmasını yarıyapımlı olarak baskılayanlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alkol</li> <li>- H<sub>2</sub> reseptör blokörleri</li> <li>- Sülfonamidler</li> <li>- Antikoagulanlar</li> <li>- Fenitoin</li> <li>- MAO inhibitörleri</li> </ul>	<b>B. Etkisini antagonistize edenler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\beta</math>-blokerler</li> </ul>
<b>C. Sülfonilüre ve aktif metabolitlerinin idrarla atılımını baskılayanlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Probenesid</li> <li>- Salisilik asit</li> <li>- NSAİ</li> <li>- Allopurinol</li> <li>- Sülfonamidler</li> </ul>	<b>C. İnsülin sekresyonunu etkisini baskılayanlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiazid ve loop grubu diüretikler</li> <li>- Meksilet</li> <li>- Fenitoin</li> <li>- Kortikosteroidler</li> <li>- Östrojenler</li> <li>- İndometazin</li> <li>- İNH</li> <li>- Nikotinik asit</li> </ul>
<b>D. Direkt etkiyi artırılanlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alkol</li> <li>- Salisilik asit</li> <li>- MAO inhibitörleri</li> <li>- <math>\beta</math>-blokerler</li> <li>- Sempatik etkili ilaçlar</li> </ul>	<b>D. Mekanizması bilinmeyen grup</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asetazolamid</li> <li>- Fenotiyaziner</li> </ul>

Diyabetin medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler:

### 1. İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar

#### b. MEGLİTİNİD ANALOGLARI (sülfonilürelerle benzer etki)

##### 1. Repaglinid

- Yapısı gliburide benzer ancak sülfonik asit içermez.
- Plazma yarılanma ömrü 1 saatten azdır.
- Hızlı insülin salgılatıcı etkisinden yararlanmak için yemeklerden 15 dk önce alınması önerilir.
- Öğün sonrası glikozun düşürülmesi amacıyla kullanılır.

## Repaglinid

- Öğün öncesi yada sırasında alınması farmakokinetiğini çok fazla etkilemiyor.

☞ En uygun etki için öğün öncesi alınmalı

- Greyfurt suyu– Repaglinid'in biyoyararlılığını etkiliyor!!



Diyabetin medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler:

### 1. İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar

#### b. MEGLİTİNİD ANALOGLARI

##### 2. Nateglinid (Fenilalanin derivelere)

\*Plazma yarılanma ömrü 1,5 saattir.

\*Yemek öncesi alınması öğün sonrasındaki glikozun yükselmesini engeller.

**Fonksiyonel besin kullanımına dikkat!**

Kafeik asit  
P-kumarik asit


Ferulik asit -----

Nateglinid'in intestinal emilimini inhibe eder

Pek çok ilacın taşınmasına etki ediyor.  
Nateglinid?

Öğün zamanı- Nateglinid kullanımı ilacın farmakokinetiğini değiştiriyor.

☞ Öğünden hemen önce alındığında hızlı ve kısa ömürlü insülin salınımına neden oluyor. Bu da hipoglisemi riskini en aza indiriyor.



Diyabetin medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler:

**1. İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar**

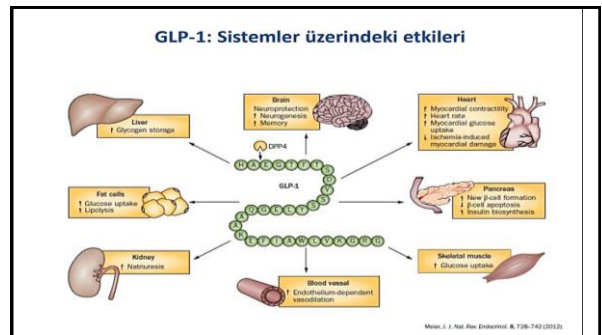
**c. GLP-1 ANALOGLARI**

1. Eksenatide (BYETTA) (Yarılanma ömrü 2.5 sa, günde 2 doz)
2. Liraglutid (VICTOZA) (Albümine bağlı taşınır bu nedenle günde tek doz)

Glukagon benzer peptid-1

**İncretin:  
Glikozun insülin salgılatma etkisi**

- GLP-1 en iyi tanımlanan incretin hormonudur.
- Yemek zamanı, distal ileum ve kolonda sentezlenir.
- CHO alımı ile insülin salınımını uyarır.
- Glukagonu baskılayarak gastrik boşalmayı düzenler.
- Tokluk hissini artırır.



- Dolaşımda kalma süresi 1-2 dk!!
  - Dipeptidil peptidaz (DPP) IV enzimi ile N terminal ucundan kırılarak inaktive olur.
  - Dolaşımda kısa kalması sentetik GLP-1 üretilmesine neden olmuştur.
- Pankreatit ve KC kanseri yan etkileri arasında var!!!

Diyabetin medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler:

**1. İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar**

**d. DPP-IV İNHİBİTÖRLERİ**

1. Sitagliptid (JANUVIA)
2. Saxagliptin (ONGLYZA)
3. Vildagliptin (GALVUS)--- KC fonksiyon testleri yakından takip edilmeli

Diyabetin medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler:

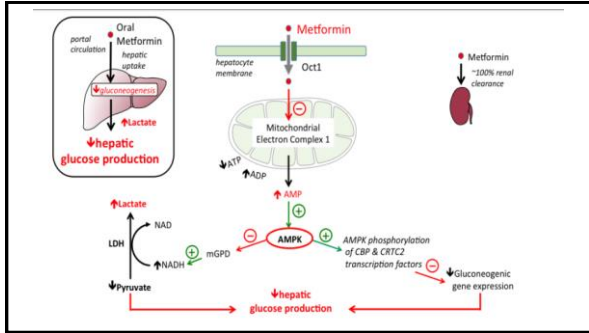
1. İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar
2. İnsülinin duyarılaştırıcı ilaçlar:

**a. BİGUANİDLER --- Metformin**

Hepatik glikoz üretimini baskılar  
 ⇨ KC de AMPK düzeyini arttırarak hepatic glikoz çıkışını azaltır.  
 İnsüline bağımlı glikoz tüketilmesini arttırır.  
 İntestinal glikoz emilimini azaltır.  
 Yağ asit oksidasyonunu azaltır.

**Etki mekanizması**

- AMP-activated protein kinaz (AMPK) hücre enerji depoları azaldığında yanıt olarak yükselen bir enzimdir. İskelet kasında glikoz alımını arttırır ve KC de glukoneogenenezisi baskılar.
- Metformin AMPK'yı KC de arttırıp hepatic glikoz çıkışını baskılar.
- Özellikle iskelet kasında insüline bağımlı glikoz tüketilmesini arttırır.
- İntestinal glikoz emilimini azaltır.



#### Yan etkileri:

- o GIS etkileri (minör);  
Bulanti  
Kusma  
Diyare  
Ağızda metalik tat  
İştahsızlık  
Karında şişkinlik
- o B12 eksikliği (Megaloblastik anemi)



Uzun dönem metformin kullanımı homosistein düzeyinin artmasına neden oluyor.

Uzun dönem metformin kullanımı folat ve B12 seviyesinin düşmesine neden oluyor.  
Bu nedenle hastalarda B12 seviyesinin takip edilmesi önemli

Diyabetin medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler:

1. İnsülin sekresyonunu uyarıcı ilaçlar
2. İnsülinin duyarlılaştırıcı ilaçlar:

#### b. Tiazolidinedionlar (Glitazonlar)

- Yağ dokusundan adiponektin, adipokin ve resistin salgılanmasını düzenleyen genleri etkiler.
- Adiponektin ile dokular insüline duyarlı hale geçer
- Resistin salınımı inhibe edilir. Bu da insülin direncinin azalmasına yardımcı olur.
- GLUT1 ve GLUT 4 yapımı artar
- Hepatik glikoz üretimi azalır

~~• Troglizaton---- KC enzim yüksekliği~~

~~• Rosiglitazon---- Kardiyak yan etki~~

• Pioglitazon---- su tutucu etkisi unutulmamalı (Kalp yetersizliğinde)  
----- anemiye neden olabiliyor

• Glitazon

• Rosiglitazon---- TK, LDL-k yükselmesine neden oluyor

Diyabetin medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler:

1. İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar
2. İnsülinin duyarılaştırıcı ilaçlar
3. **Glukoz emilimini değiştiren ilaçlar/Alfa Glikozidaz inhibitörleri**
4. Amilin analogu
5. Glukoretikler

Bu enzim polisakkaritlerin mono sakkaritlere parçalanmasından sorumludur.  
**Akarboz:**  
Alfa glikozidaz enzimine bağlanarak oligosakkaritlerin hidrolizini engeller

**(GLUCOBAY, GLYNOSE)**

Alfa glikozidaz inhibitörlerinin yan etki profili uzun süre kullanımını engelliyor;

ishal, bağırsak bakterileri tarafından gaz üretiminin artması

Diyabetin medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler:

1. İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar
2. İnsülinin duyarılaştırıcı ilaçlar
3. Glukoz emilimini değiştiren ilaçlar/Alfa Glikozidaz inhibitörleri
4. **Amilin analogu**
5. Glukoretikler

Pankreasın Beta hücresinden salgılanan amilin besinsel uyarılara yanıt olarak salgılanır.  
Yiyecek alımını azaltır.

Sentetik amilin (**Symlin**) ise;  
İnsülin tedavisine destek amacıyla kullanılır. Ülkemizde kullanım izni yok

Diyabetin medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler:

1. İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar
2. İnsülinin duyarılaştırıcı ilaçlar
3. Glukoz emilimini değiştiren ilaçlar/Alfa Glikozidaz inhibitörleri
4. Amilin analogu
5. **Glukoretikler**

**Sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri**  
↳ Glikozüri yoluyla hiperglisemi tedavisi

## Oral Antidiyabetik İlaçların Yan Etkileri

	Hypoglycemia	Weight gain	Edema	GI effects	Lactic acidosis	Liver toxicity
Glipizide XL	1+	1+	0	±	0	±
Glyburide	4+	2+	0	±	0	±
Glimepiride	2+	1+	0	±	0	±
Repaglinide	1+	1+	0	0	0	0
Nateglinide	1+	?	0	0	0	0
Metformin	0	↓	0	2+	1+	0
Acarbose	0	0	0	3+	0	±
Miglitol	0	0	0	3+	0	0
Rosiglitazone	0	3+	2+	0	0	0*
Pioglitazone	0	3+	2+	0	0	0*

0 = none, ± = very infrequent, 1+ = infrequent, 2+ = occasional, 3+ = moderate, 4+ = significant, ↓ = decrease, ? = unknown

\*Liver function monitoring is recommended

Reprinted with permission from Lebovitz HE. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;20:909-33. Copyright © 2001, Elsevier<sup>14</sup>

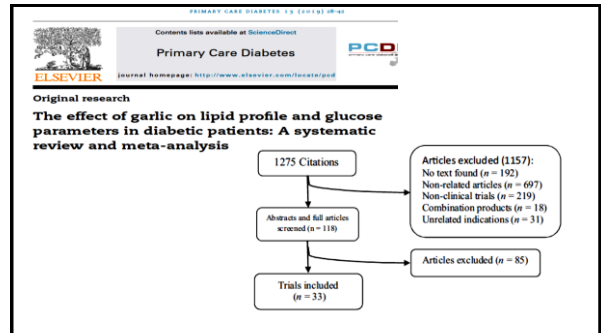
Oral antidiyabetikler ve besinler :



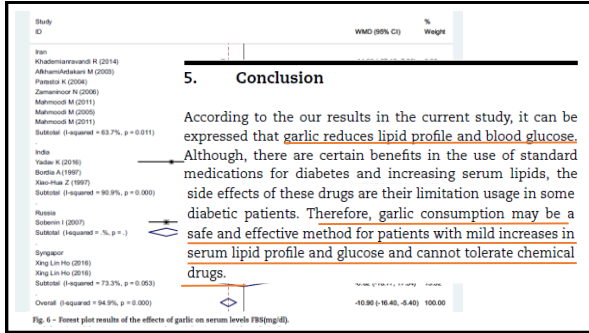
### Sarımsak (*Allium Sativum*)

- Sarımsağın içerisindeki allisin glikemik kontrolün sağlanmasında etkili.
- Pişirme ve ısıtma ile etkinliğini kaybediyor.

Oral antidiyabetik yada insülin kullananlarda hipoglisemi riski







### 5. Conclusion

According to our results in the current study, it can be expressed that garlic reduces lipid profile and blood glucose. Although, there are certain benefits in the use of standard medications for diabetes and increasing serum lipids, the side effects of these drugs are their limitation usage in some diabetic patients. Therefore, garlic consumption may be a safe and effective method for patients with mild increases in serum lipid profile and glucose and cannot tolerate chemical drugs.

**Kudret nari**  
Momordica Charantia (Karela) veya Bitter melon

**Kan glikoz seviyesini düzenler**

- ☞ KC, kas ve adipoz dokuda glikoz alımını ve glikojen sentezini artırır.
- ☞ Pankreasta insülin salınımını artırır ?
- ☞ Beta hücre yenilenmesini uyarır?

Hipoglisemik ajanlarla kullanımı hipoglisemi riskini artırabilir.

Çalışmalarda meyve suyu, tozu ve taze meyve olarak kullanılmış.

Uterusun kasılmasında artış, baş ağrısı, infertilite gibi pek çok yan etkil!

**6. Conclusions**

*M. charantia* unripe fruits, seeds or fruit pulp preparations taken orally at a dose of 2-6 g/day for at least 4 weeks lowered elevated FPG, PPG and HbA<sub>1c</sub> level in type 2 diabetes mellitus. However, this conclusion should be considered in light of unclear to high risk of bias of included studies and low to very low level of certainty of evidence in all primary outcomes. Therefore, further research is needed in the aspect of standardizing *M. charantia* formulation and conduct high quality clinical trials to answer specific questions on the safety, efficacy, specific dose required to achieve optimal glycemic control and duration of treatment of *M. charantia* preparations in T2DM patients. The quality clinical trials needed are those that will have adequate sample size, designed to ensure important methodological features (random sequence generation, allocation concealment of intervention, blinding of both participants and assessors) are properly addressed.

**10 çalışma değerlendirilmiştir**

**Java eriği**  
Syzgium Cumini (Jamun) veya Indian blackberry

Hipoglisemiye neden olmaktadır (50 mg/kg) GLUT-4, PPAR $\gamma$  ve P13K üzerinden etki gösterir.

Geleneksel olarak antidiyabetik etkisinden yararlanır.

Hipoglisemik ajanlarla kullanımı kontraendikedir.



### Tarçın (Cinnamomum verum)

Kan şekeri regülasyonunda etkili

Mekanizma (tahmin edilen) ;

1. İnsülin duyarlılığını artırma
2. İnsülinin hücre içine girişini kolaylaştırıyor (GLUT4 üzerinden)
3. Glukoneogenesis üzerindeki etkisi

Complementary Therapies in Medicine  
Volume 45, April 2019, Pages 92–101

The impact of cinnamon on anthropometric indices and glycemic status in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials

**Highlights**

- Supplementation with Cinnamon reduced FBS with no changes in HbA1C in patients with type 2 diabetes.
- Cinnamon cannot reduce anthropometric indices in patients with type 2 diabetes
- Cinnamon did not change the serum levels of insulin and insulin resistance.

**Conclusion**

Supplementation with cinnamon can reduce serum levels of glucose with no changes in other glycemic parameters and anthropometric indices. Mechanisms other than losing weight, increasing serum levels of insulin, and reduction in insulin resistance following cinnamon intake might be involved in its anti-diabetic effects. However due to high heterogeneity, findings should be interpreted with great caution. More high quality randomized clinical trials that consider and control covariates are necessary to draw a certain decision on the efficacy of cinnamon as a complementary therapy for type 2 diabetes.

Clinical Nutrition xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

**Clinical Nutrition**

ELSEVIER journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/cinu>

CLINICAL NUTRITION

Meta-analyses

Cinnamon supplementation positively affects obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials

**5. Conclusion**

The current meta-analysis pooled results from 12 RCTs including 786 participants. Our findings indicated that cinnamon supplementation can significantly reduce BW, BMI, WC, and FM. Greater effects on BW were observed in subjects aged <50 years old, those with a baseline BMI of  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. The cinnamon administrations significantly reduced FM at the dosages of  $\geq 2$  g/d, when administered for  $\geq 12$  weeks.



Table 1. Relevant herb-drug interactions with commonly prescribed antidiabetic drugs [Hotstein et al., 2012; Rehman et al., 2014].

Interacting herb	Pharmacokinetic mechanism, pharmacodynamic mechanism	Antidiabetic drug affected
<i>Aloe vera</i>	inhibitory effects on CYP3A4 and CYP2D6, insulin-sensitizing effects	increased efficacy: Pioglitazone and Repaglinide, additive effects with antidiabetics in general
<i>Andrographis paniculata</i>	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
Karela ( <i>Momordica charantia</i> )	inhibition of CYP2C9; stimulates insulin secretion	probably increased efficacy: Glibenclamide, glimepiride, nateglinide, and Rosiglitazone; additive effects with antidiabetics in general
Lycium	inhibition of CYP2C9; improved glucose transport and insulin signaling	slightly increased efficacy (maybe); Glibenclamide, Glimepiride, Nateglinide, and Rosiglitazone; maybe additive effects with antidiabetics in general
St John's Wort	induction of CYP3A4, 1A2, 2D6, 3E1; drug transporter; p-glycoprotein induced	decreased efficacy: Sulfonylurea, Thiazolidinediones, Meglitinides; Sitagliptin (probably), Saxagliptin (probably)
Herbs with Glucosamines	increased insulin resistance	may diminish antidiabetic efficacy
Herbs with Isoflavones	inhibitory effects on CYP2C9 and CYP3A4	probably increased efficacy: Glibenclamide, Glimepiride, Nateglinide, Rosiglitazone, Pioglitazone, and Repaglinide
Herbs with Levocarnitine	increased glucose oxidation	additive effects with antidiabetics in general

*Ther Adv Endocrinol Metab* 2016, Vol. 7(2) 69-83