

KRONİK BÖBREK VE DİYALİZ HASTASINDA

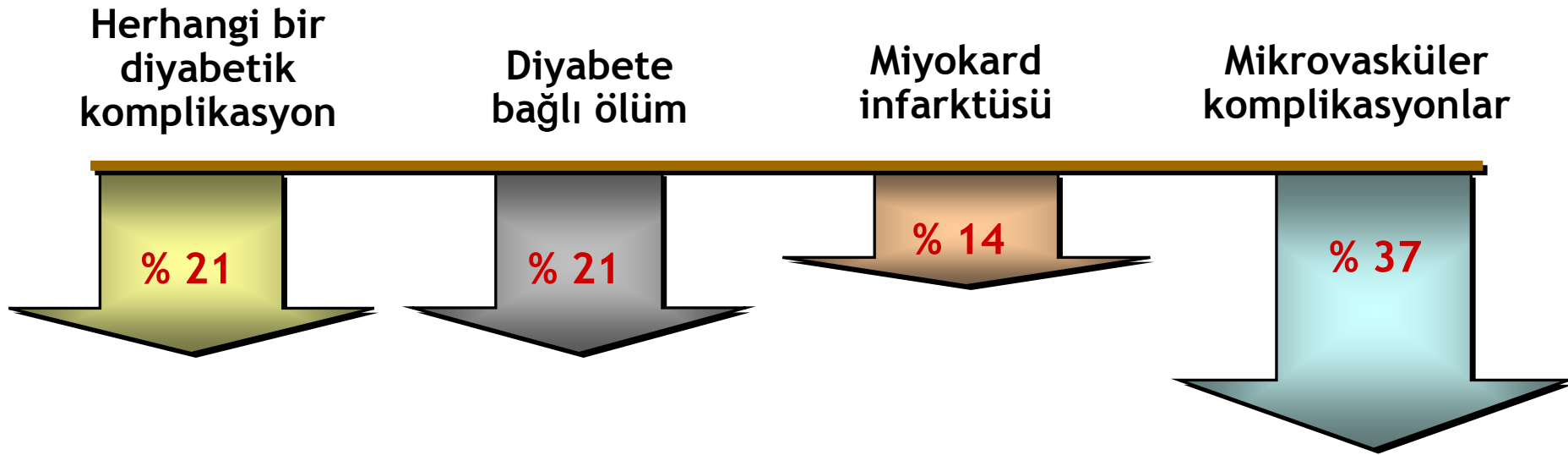
oral
hipoglisemikler

Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

- **Diabetes mellitus KBY'nin en sık sebebidir**
- **Diyabete bağlı KBY'li hastalarda vasküler hastalıklara bağlı erken ölüm insidansı diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir**

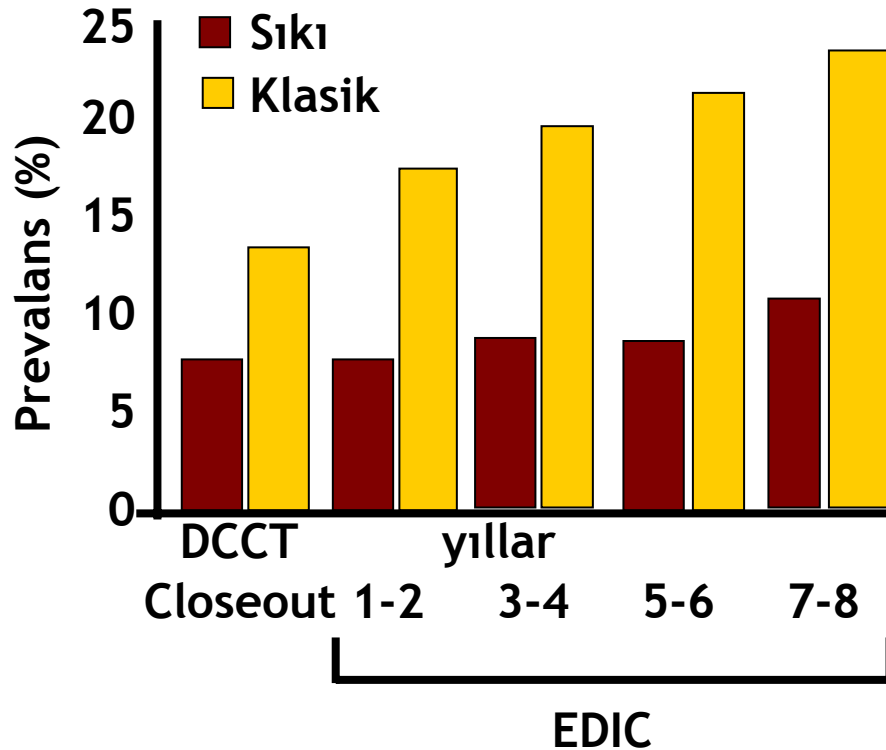
- **Hiperglisemi genel popülasyonda önemli bir KVH risk faktörüdür**
- **Sıkı glisemik kontrolün diyabetik hastalarda mikroalbuminüri gelişmesini önlediği ve bunlarda KVH üzerine olumlu etki yaptığı bilinmektedir**

Tip 2 DM - A_{1c} Düzeyindeki %1 Azalma

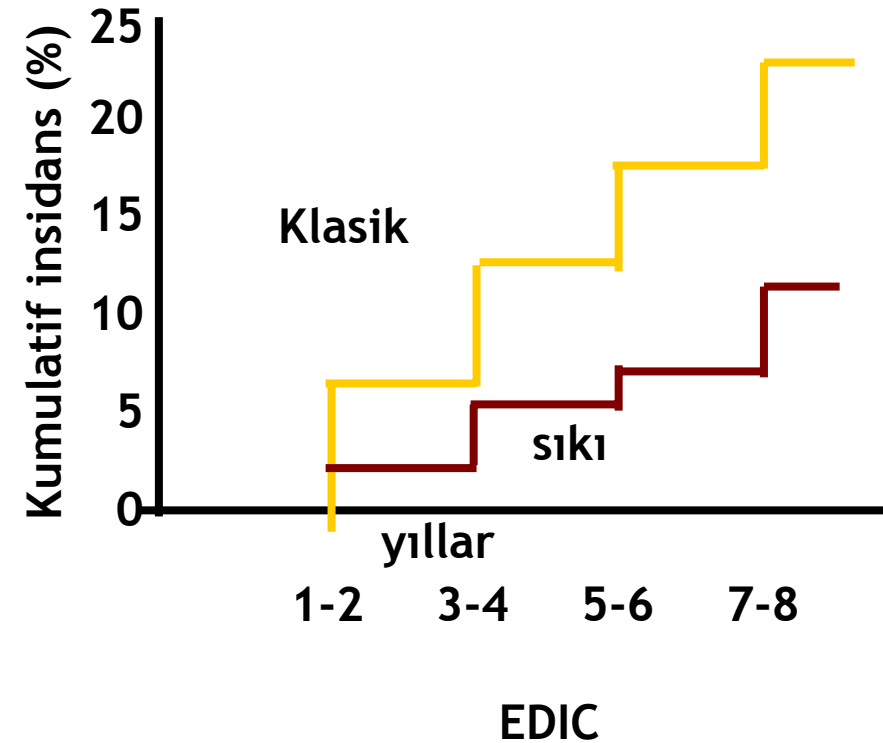


DCCT/EDIC 'de Mikroalbuminuri Prevalans ve Kümülatif İnsidansı

A. Yıllık Prevalans

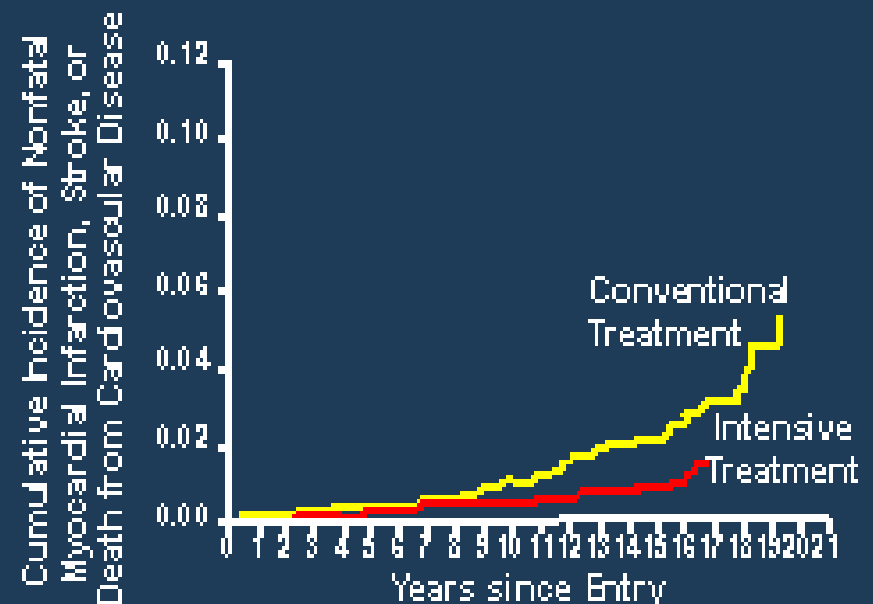
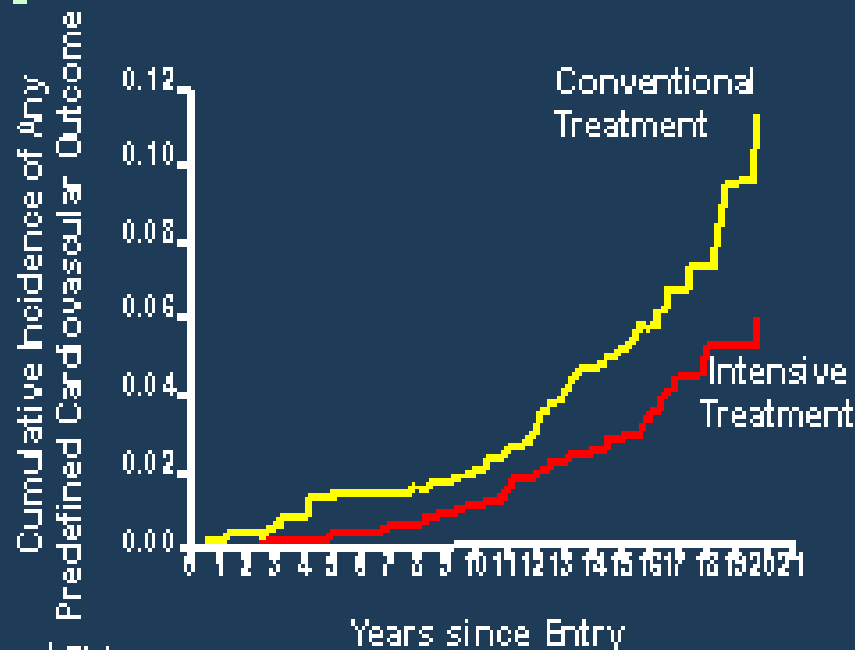


B. Kümülatif insidans



CVD Outcome Today Treatment Assignment and Effect of Nephropathy (DCCT/EDIC)

Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi (DCCT/EDIC)



No. at Risk					
Intensive Treatment	705	683	629	113	
Conventional Treatment	714	688	618	92	

No. at Risk					
Intensive Treatment	705	686	640	118	
Conventional Treatment	721	694	637	96	

In what extent does prevention of nephropathy account for CVD risk reduction?

- Microalbuminuria and macroalbuminuria were each strongly associated with increased CVD risk (HRs 2.93 and 2.57, $p=0.001$ and $p=0.009$, respectively).
- Effect of intensive therapy on outcomes was partly mediated by reduction in incidence of diabetic nephropathy.

DCCT/EDIC Study Research Group, NEJM 2005; 353:2643-2653

DCCT/EDIC Study Research Group, NEJM 2005; 353:2643-2653

- KBY geliştiğinde sıkı glisemik kontrolün;
 - ✓ Makroalbuminüri
 - ✓ GFR
 - ✓ KV morbidite mortaliteüzerine etkisi net olarak belirlenmemiştir
- Bu hasta grubunda sıkı glisemik kontrole ulaşmak daha zor ve hipoglisemi riski daha yüksektir

Renal Yetmezlikte Glisemik Kontrolü Etkileyen Faktörler

Hipoglisemi

- İnsülin klirensi ↓
- Renal glukoneogenez ↓
- Alımı ve emilimi etkileyen GI faktörler
- Azalmış ilaç klirensi

Hiperglisemi

- İnsülin rezistansı ↑
- İnsülin sekresyonu ↓
- Diyalizattan glukoz absorpsiyonu
- Metabolik komplikasyonlar

Diyaliz Tipi

- Diyaliz ile insülin sensitivitesi ve glukoz intoleransında kısmi düzelme olduğu bilinmektedir
- Çalışmalarda periton diyalizi ile hemodiyalizden daha yüksek insülin sensitivitesi sağlandığı gösterilmiştir

Glisemi Kontrol Hedefleri

	ADA
A _{1c}	< % 7
AKŞ	90-130 mg/dl
Pik TKŞ	< 180 mg/dl

Glisemik Kontrolün Monitörizasyonu

- Glisemi kontrolü HbA_{1c} ile yapılmaktadır
- HbA_{1c} BY'den etkilenebilir
 - ✓ Eritosit ömrü kısadır
 - ✓ Transfüzyon
 - ✓ Demir eksikliği
 - ✓ EPO ile uyarılmış eritropoez
 - ✓ Metabolik asidoz

NKF K/DOQI Kılavuzu

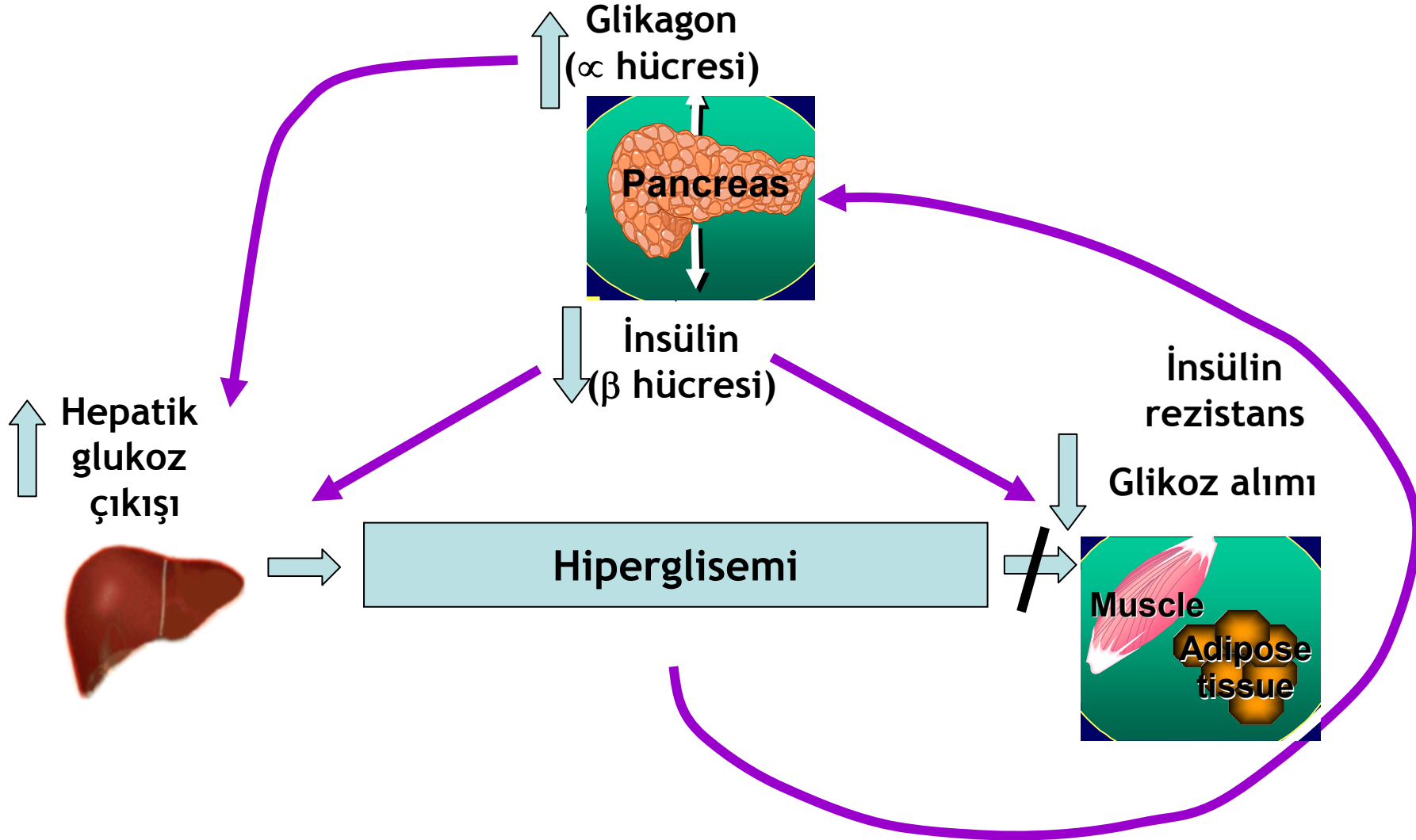
Guideline 2 : KBY'de genel diyabetik bakım ve hipergliseminin tedavisi

2.1. Diyabetli hastalarda kronik böbrek hastalığının olup olmadığına bakılmaksızın hedef HbA_{1c} <%7 olmalı (A)

HbA_{1c}'nin %7'nin altına düşürülmesi

- ✓ Mikroalbuminüri gelişmesini azaltır (güçlü kanıt)
- ✓ Makroalbuminüri gelişmesini azaltır (orta güçte kanıt)
- ✓ GFR'daki düşme hızını azaltır (zayıf kanıt)

Tip 2 Diyabette Temel Patofizyolojik Bozukluk



Oral Antidiyabetiklerin Etki Mekanizmaları

İnce barsaklar:
glukoz emilimi

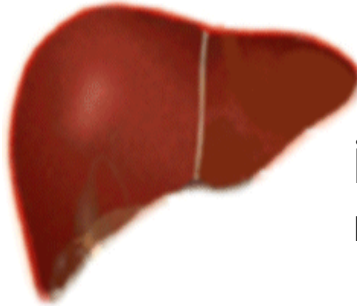
α -Glukozidaz ↓



4 Karaciğer: Hepatit
glukoz çıkışı

Metformin ↓

Thiazolidinedion ↓



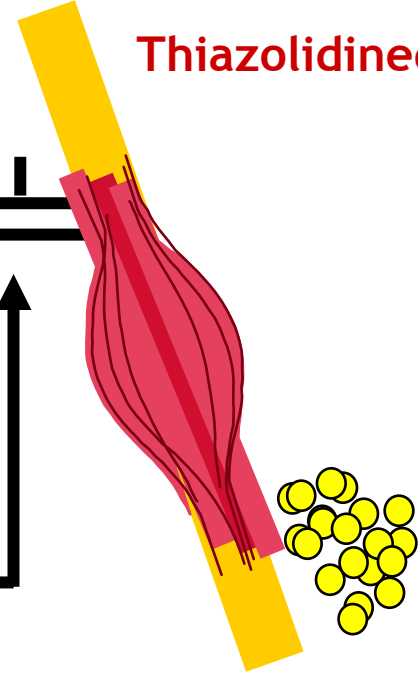
İnsülin rezistansı

Kan glukozu

2 Kas ve yağ dokusu:
Glukoz alımı

Metformin ↑

Thiazolidinedion ↑



İnsülin
rezistansı

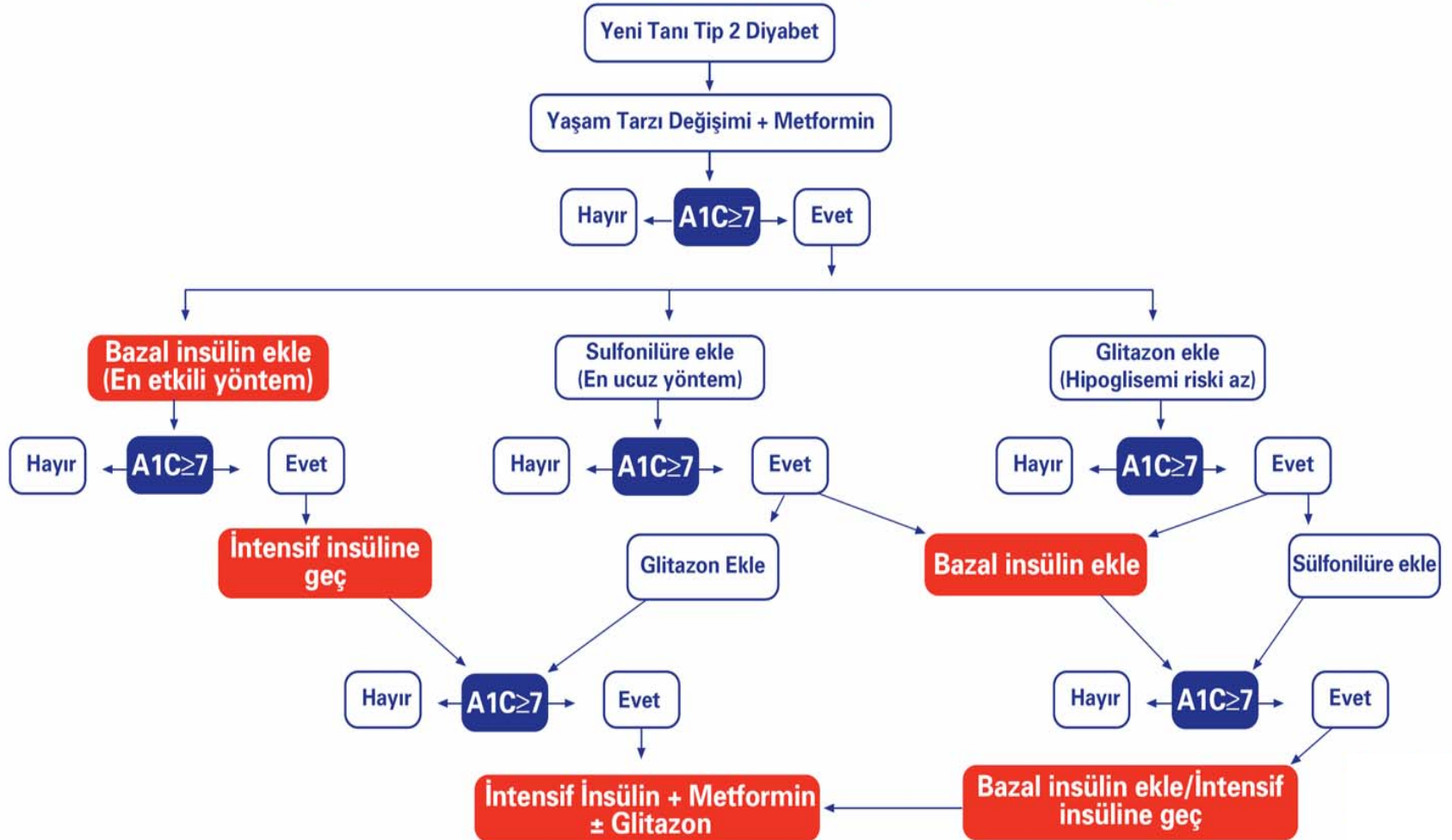
3 Pankreas: insülin salınımı

Sülfanilüre ↑

Metiglinidler ↑



Glisemik Kontrol

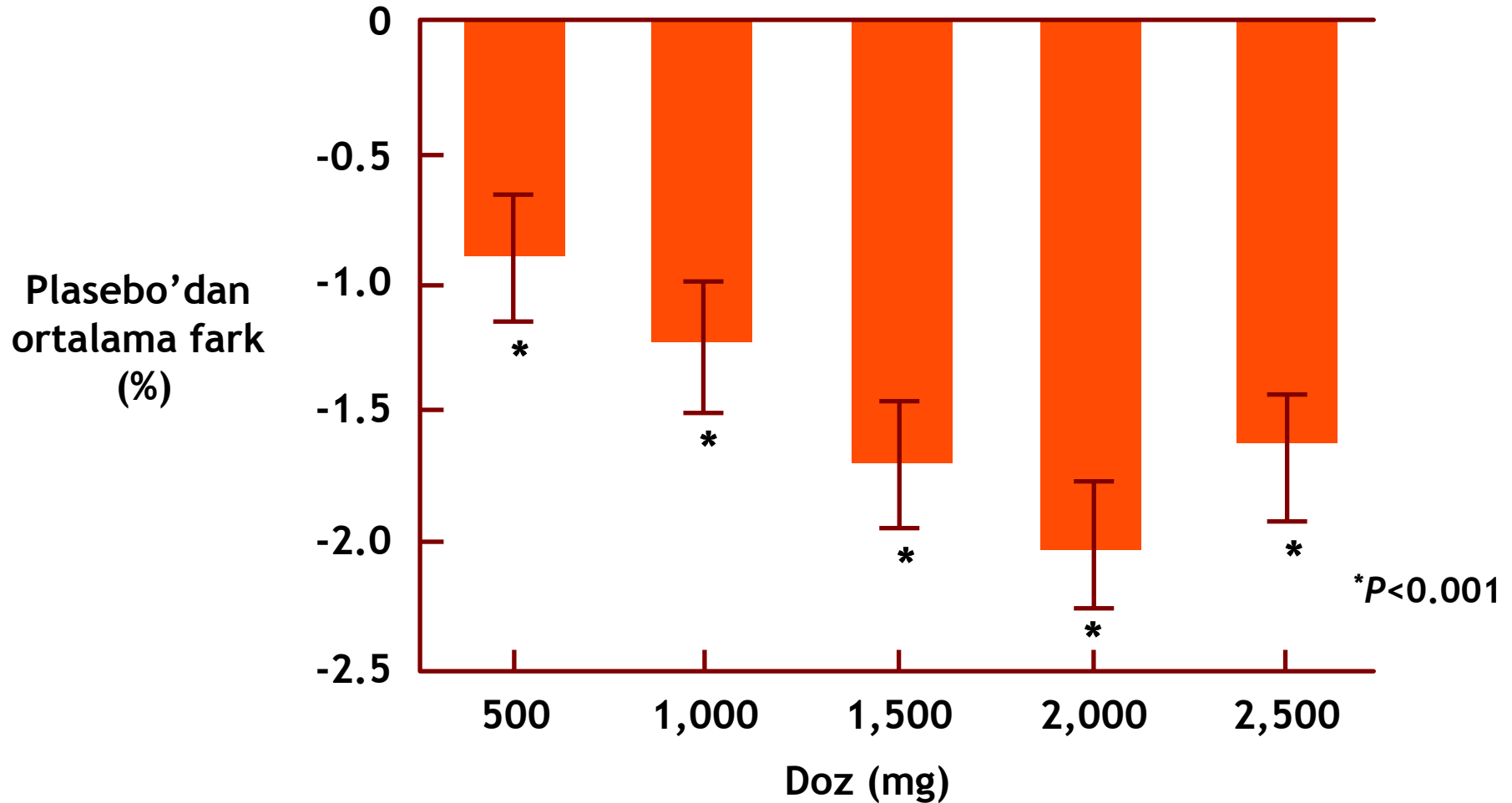


Biguanidler

Metformin (Glucophage, Glikofen, Glifor tb...)

- İnsülin aracılı glikoz kullanımı ↑
- Hepatik glikoz çıkışını (glukoneogenez) ↓
- Hipoglisemiye neden olmaz
- Lipid profiline (TG ↓ ve LDL Kolesterol ↓) ve Endotel fonksiyonlarına olumlu etkileri vardır
- İyi tolere edilir, en sık yan etkisi GIS şikayetleridir
- Tip II DM için kontrendike olmadıkça ilk seçenektir

Tip 2 DM - Metformin Farklı Dozlarının A_{1c} Üzerine Etkileri



Biguanidler

Metformin (Glucophage, Glikofen, Glifor tb...)

➤ Oral biyoyararlanımı %40-50'dir.

Plazmada proteine bağlı değildir

➤ Hem glomerular filtrasyon, hem de tubuler sekresyon ile böbreklerden değişmeden atılır

➤ Eliminasyonu 12-24 saat içinde ~ %90'ı atılır

Biguanidler

Metformin (Glucophage, Glikofen, Glifor tb...)

- Biguanidler hücresel laktat üretimini artırarak ve laktatın hepatik metabolizmasını azaltarak laktik asidoza neden olur
- Diyabetiklerde metformin ilişkili laktik asidoz insidansı ~ 0.03 vaka/1000 hasta/yıldır
- Mortalite ise %30-50 arasında değişmektedir

Biguanidler

Metformin (Glucophage, Glikofen, Glifor tb...)

➤ GFR düzeyi düştükçe metformin eliminasyonu azalır ve ilaç birikir

➤ Serum kreatinini

erkeklerde ≥ 1.5 mg/dl

kadınlarda ≥ 1.4 mg/dl

olması durumunda metformin **kontrendikedir!!!**

Metformin Kontrendikasyonları

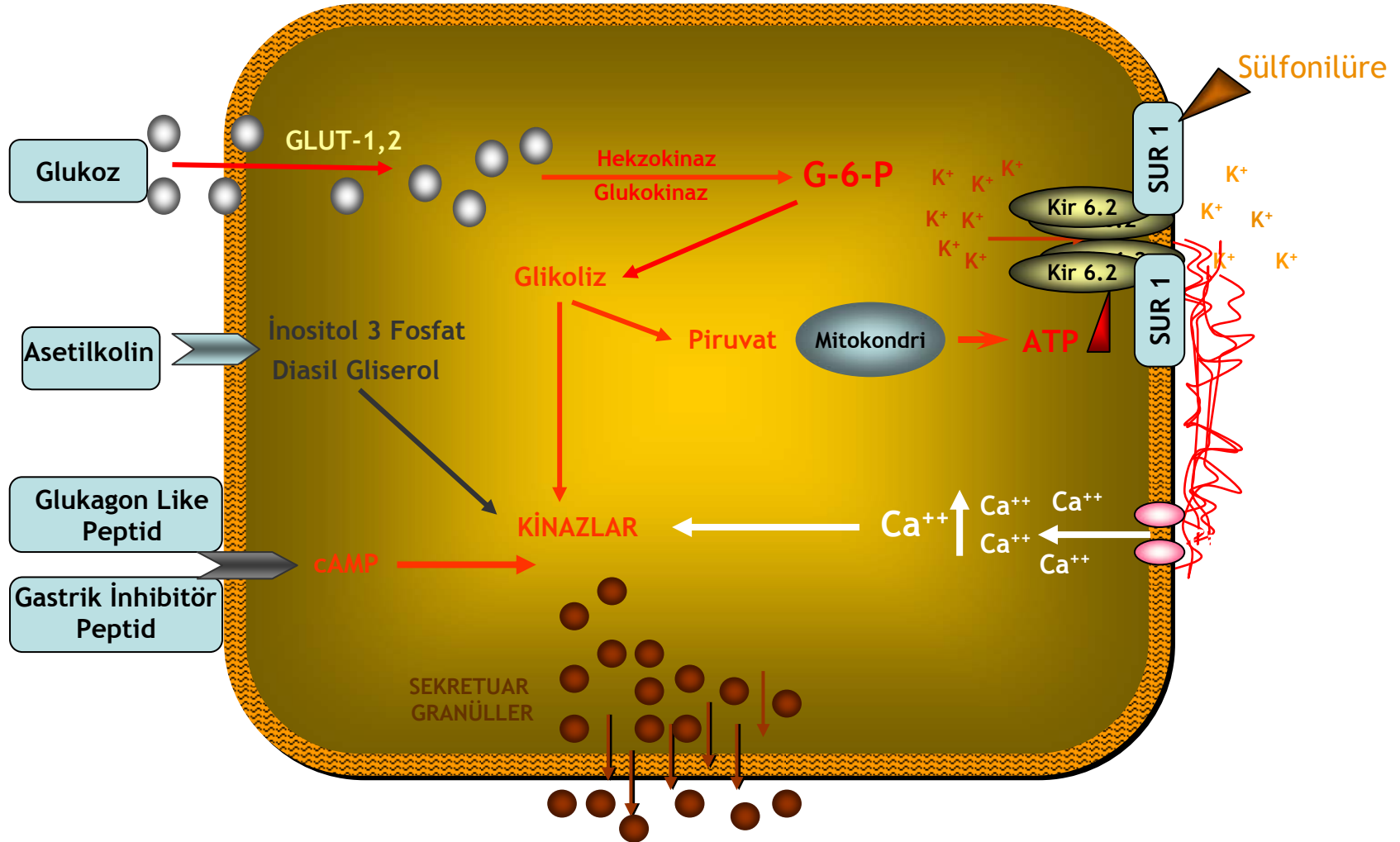
- Azalmış böbrek fonksiyonu
- Karaciğer hastalığı
- Konjestif Kalp Yetmezliği
- İyotlu kontrast madde ile radyolojik çalışma
- Cerrahi işlemler
- Hipoksi, hipotansiyon, sepsis gibi laktik asidoz oluşturabilecek diğer durumlar

Sülfonilüre

➤ Etki mekanizması:

ATP ilişkili potasyum kanalının bir alt ünitesi olan reseptör ile etkileşerek pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını stimule eder

Glukoz Uyarısı İle β -Hücrelerinden İnsülin Sekresyonu



Sülfonilüre

➤ 1. kuşak sülfonilüre:

- ✓ Asetoheksamid
- ✓ Klorpropamid
- ✓ Tolazamid
- ✓ Tolbutamid

➤ 2. kuşak sülfonilüre:

- ✓ Gliburid
- ✓ Glipizid
- ✓ Glimepirid
- ✓ Gliklazid

➤ 1. kuşak sülfanilüreler günümüzde kullanılmamaktadır

➤ Asetohekzamid
Klorpropamid
Talazomid

aktif metabolitleri büyük oranda böbreklerden atılır.
BY'de birikerek hipoglisemiye yol açarlar

➤ Talbutamit KC'de metabolize edilir. İnaktif metabolitleri böbrekle atılır. Metabolitlerden biri zayıf hipoglisemik etkilidir

Gliburid

(Gliben, Diyaben, Dianorm 5 mg tb...)

- **Hepatik metabolizma ile metabolitlere yıkılır**
- **~%50'si feçes ile geri kalanın çoğu metabolit olarak idrar ile atılır**
- **GFR>50ml/dk sırasında dikkatli olunmalı ve doz ayarı yapılmalıdır**
- **İleri evre BY'de aktif metabolitlerin birikimine bağlı hipoglisemi riski ↑, kullanılmamalı**

Glipizid

(Minidiab 5 mg tb; Glucotrol XL 2,5-5-10 mg tb...)

- Hepatik yolla inaktif metabolitlere yıkılır
- Dozun %10'undan azı idrarla değişmeden atılır, %60'ı ise metabolit olarak atılır
- Sadece N-BAAB-C metabolitinin %5'lik hipoglisemik etkisi vardır

Glipizid

- Glipizid klirensi ve eliminasyon yarı ömrü renal yetmezlikte etkilenmez
- BY'de doz ayarına gerek yoktur, GFR'si düşük olan hastalarda tercih edilecek sülfonilüredir
- Ancak devamlı salınım yapan formların kullanımı önerilmemektedir

Glimepirid

(Amaryl, Diamepid 1-2-3-4 mg tb, Glimax tb 1-2-3 mg tb...)

- Hepatik yolla metabolize edilir
- İki önemli metaboliti vardır (siklohekzilhidroksimetil-M1 ve karboksil metaboliti-M2)
- M1'in ana ilacın $\frac{1}{3}$ kadar hipoglisemik etkisi olduğu gösterilmiştir

Glimepirid

(Amaryl, Diameprid 1-2-3-4 mg tb, Glimax tb 1-2-3 mg tb...)

- Uygulanan dozun %60'ı idrarla (bunun %80-90'ı metabolittir), geri kalan kısmı ise feçes ile atılır
- BY'de glimepirid kullanımı ile ilişkili uzun süreli hipoglisemiler bildirilmiştir

- GFR'si düşük olan hastalarda dikkatli kullanılmalı, gerektiğinde doz ayarı yapılmalıdır

Gliklazid

(Diamicron, Betanorm 80 mg tb; Diamicron MR 30 mg tb...)

- Hepatik yolla 7 metabolite yıkılır
- Verilen dozun %60-70'i idrarla atılır
- İki önemli metaboliti karboksi ve hidroksimetil metabolitleridir
- BY varlığında 2. sırada kullanılabilecek sulfanilüredir

Sülfonilüreler

- Proteinlere kuvvetlice bağlanır, hemodiyalizden etkilenmezler
- **β Blokerler**, **salisilat** ve **warfarin**le birlikte kullanımları serbest ilaç düzeyleri ve hipoglisemi riskini ↑
- Sülfanilürilerin maximal dozları ortalama dozlarından daha etkili değildir

Sulfanilüreleri Kullanırken Dikkat Edilmesi Gerekenler

➤ Hipoglisemi riskini artıran faktörler

- ✓ İleri yaş
- ✓ Karbonhidrat alımının azlığı
- ✓ Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu
- ✓ Alkol alımı

➤ Hiperinsulinemi ve ağırlık artışı

➤ Uzun dönemde hastaların %30'unda yetersizlik

Nonsulfonilüre İnsülin Sekretagogları:

Metiglinidler

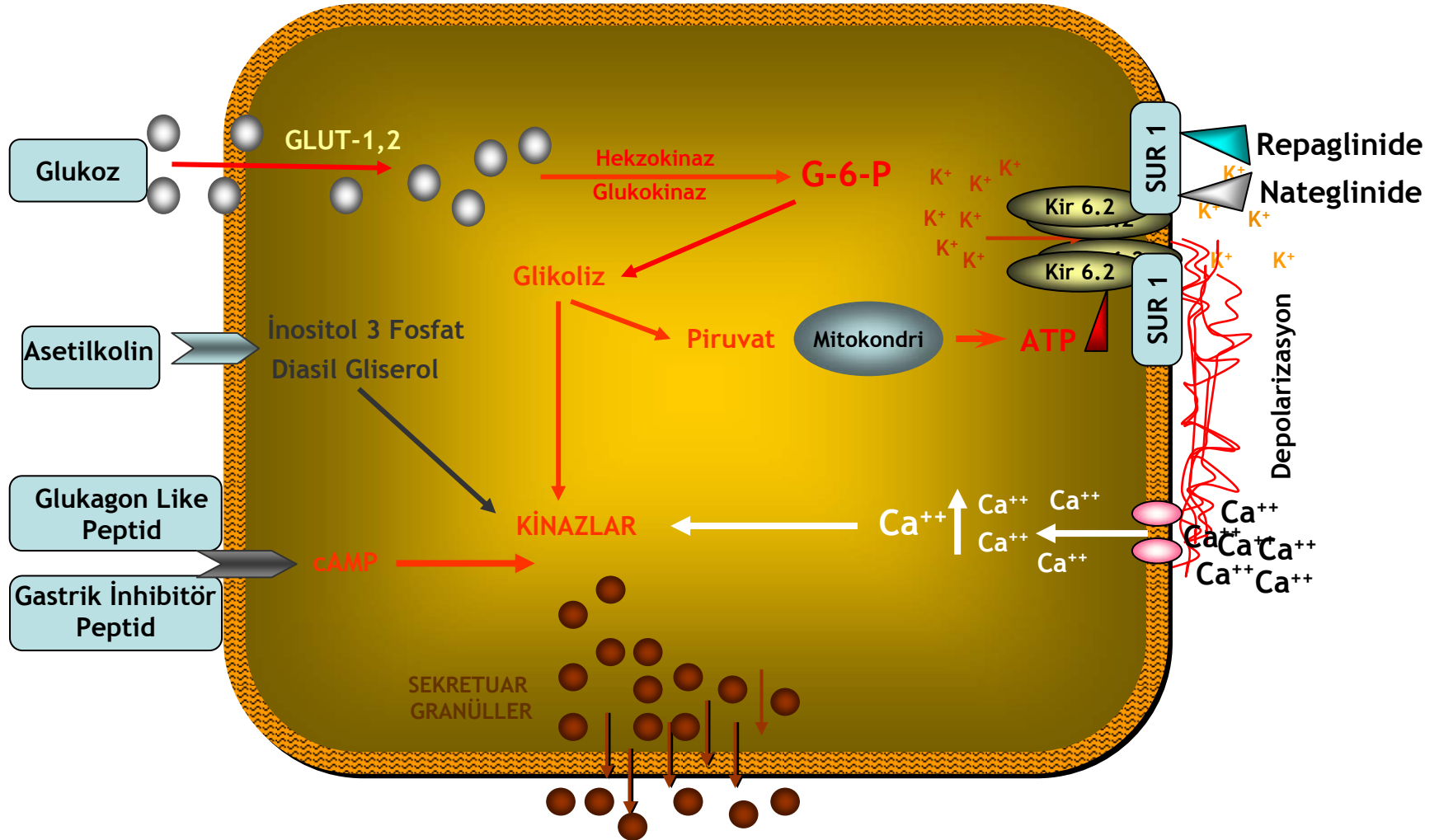
➤ Repaglinid (Novonorm 0.5-1-2 mg tb)

➤ Nateglinid (Starlix 120 mg tb)

➤ Etki mekanizması:

Sülfonilüreler gibi pankreas β -hücreleri K-ATP kanallarına etki göstererek insülin salınımını artırır

Glukoz Uyarısı ile β -Hücrelerinden İnsülin Sekresyonu



Metiglinidler

- İnsülin salgısını artıran yeni ilaçlardır
- Kimyasal olarak sülfanilürelerden farklıdırlar
- Çok kısa yarılanma ömrüne sahip olduklarından (3-4 saat) yemekten kısa süre önce alınmalı
- Orta düzeyde hipoglisemi etkilidirler
- Hipoglisemi riskleri daha düşüktür

Repaglinid (Novonorm)

- **Oral alımı takiben hızlıca absorbe olur**
- **Hepatik yol ile metabolize olur**
- **Eliminasyon yarı ömrü 0.6-1.8 saattir**
- **Safra ile atılır. Sadece %10'luk bir kısım idrar ile atılır**
- **Metabolitlerinin hipoglisemik etkisi yoktur**

Repaglinid (Novonorm)

➤ Evre 5 BY'de dikkatli kullanılmalı. Düşük dozda başlanarak, yavaş yavaş artırılmalıdır

➤ Evre1-4 BY'de doz ayarlaması gerektirmez

✓ Gemfibrozille birlikte kullanımı konsantrasyon ve yarılanma süresini artırır. Doz azaltımı gerektirir

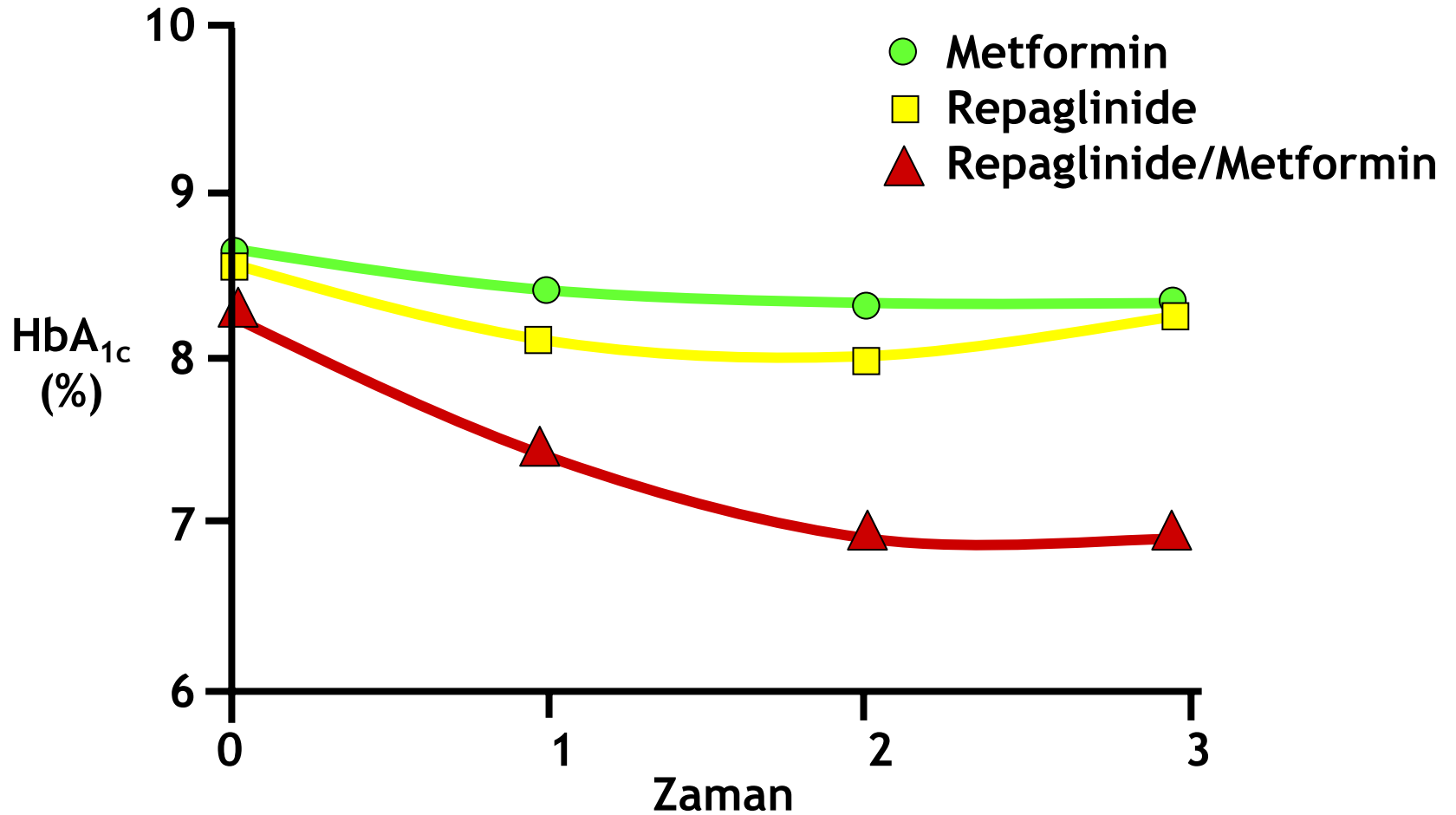
Nateglinid (Starlix)

- **Hızlı absorbe ve elimine olur. Eliminasyon yarı ömrü 1.2-1.8 saattir**
- **Hepatik yol ile metabolize olur. Metabolitlerinden birkaçı aktiftir**
- **İlacın %83'ü idrarda atılır ve bunun büyük kısmını metabolitler oluşturur. Sadece %16'lık kısmı ana ilaçtır**

Nateglinid (Starlix)

- Evre 3, 4 BY`inde dikkatli kullanılmalı (60 mg)
- Evre 5/diyaliz hastalarında aktif metabolitlerinin hipoglisemi riski nedeniyle kullanılmamalı
- **Amidoron, warfarin, fenitoin** ile birlikte kullanıldığında doz azaltılmalı

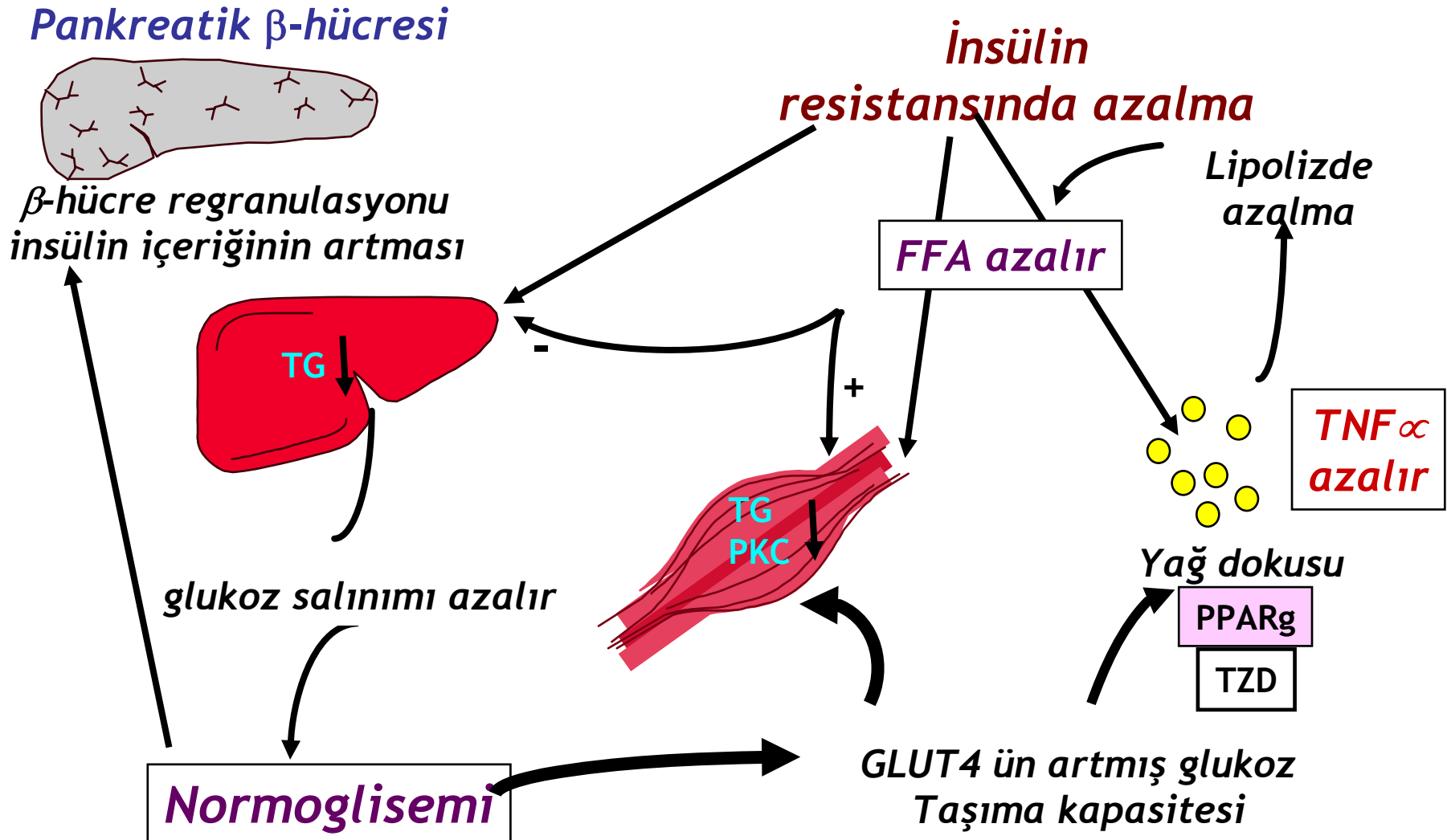
Repaglinid/Metformin Kombinasyon Tedavisi: HbA_{1c} Seviyesindeki deęişim



Thiazolidinedionlar

- **Roziglitazon (Avandia, Rosenda, Rosvel 4-8 mg tb...)**
- **Pioglitazon (Glifix, Dropia 15-30 mg tb)**
- **Etki mekanizması:**
 - ✓ PPAR- γ agonistleridir
 - ✓ İnsülin direncini düşürür
 - ✓ Kas ve yağ dokusunda glukoz alımını artırır
 - ✓ Hepatik glukoneogenezi azaltırlar

PPAR γ Aktivasyonu Tip 2 Diyabetiklerde İnsülin Direncine Etkisi



Thiazolidinedionlar

- Roziglitazon ve pioglitazon hepatik yolla metabolize olur
- Her iki ilacın da albumine bağlanma oranları yüksektir
- Roziglitazonun eliminasyon yarı ömrü 3-4 saattir. Metabolitleri inaktiftir. Ana ilacın %1'den azı idrarla değişmeden atılır
- Pioglitazonun eliminasyon yarı ömrü 3-7 saattir. 3'ü ana ilaç kadar aktif olan 6 metaboliti vardır
 - ✓ Gemfibrozille birlikte kullanımları konsantrasyon ve yarılanma süresini artırır. Doz azaltımı gerektirir

Thiazolidinedionlar

- Diyet ve egzersizle kontrol altına alınmayan diyabetiklerde monoterapi veya sülfanilüre, insülinle kombine kullanılabilirler
- Tedaviye başlamadan önce KC fonksiyon testlerine bakmalı
- ALT normalin 2.5 katından fazla ise başlamamalı
- Peryodik olarak KC fonksiyonları değerlendirilmeli, ALT 3 kat ↑ veya sarılık çıkarsa kesilmeli

Pioglitazon Monoterapisinin Açlık Plazma Glukozu ve A_{1c} Düzeylerine Etkisi

Pioglitazon

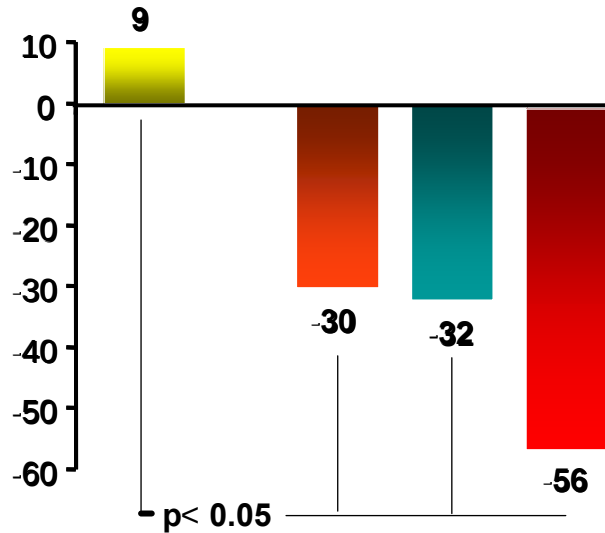
Plasebo

15 mg

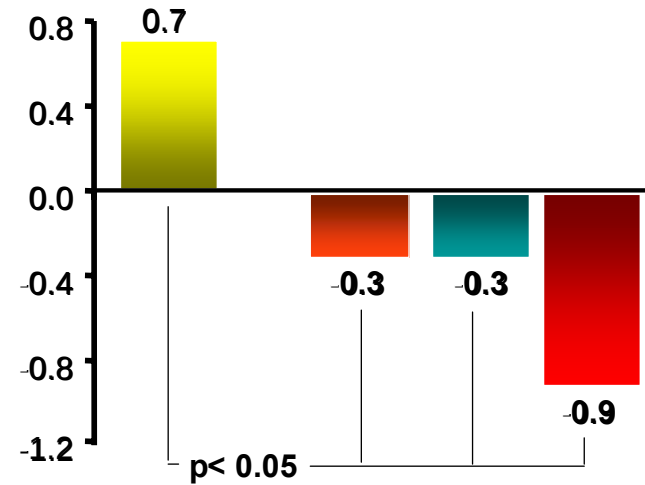
30 mg

45 mg

Açlık Plazma Glukozunda
başlangıç değerine göre değişiklik
(mg/dl)



A1C Düzeylerinde
başlangıç değerine göre değişiklik
(mg/dl)



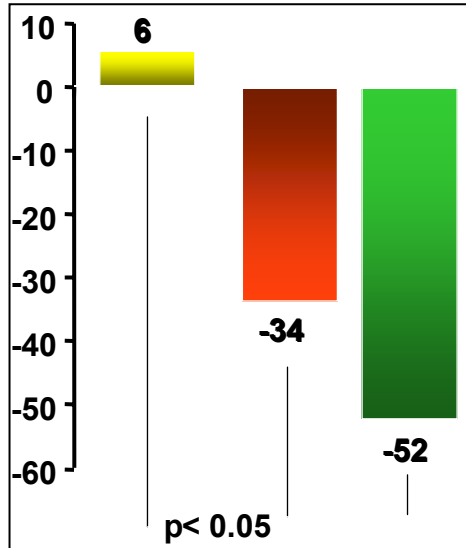
Pioglitazon ile Sülfonilüre Kombinasyon Tedavisinin Açlık plazma Glukozu ve A_{1c} Düzeylerine Etkisi

■ Plasebo + SÜ

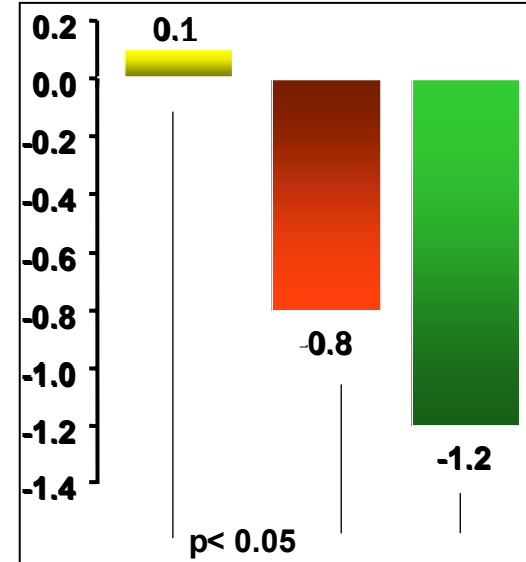
■ PiO 15 mg + SÜ

■ PiO 30 mg + SÜ

**Açlık Plazma Glukozunda
başlangıç değerine göre değişiklik
(mg/dl)**



**A1C Düzeylerinde
başlangıç değerine göre değişiklik
(%)**



Thiazolidinedionlar

- Glisemik etkinlikleri sulfanilüreler veya metformine eşdeğer ancak hipoglisemi yan etkisi daha azdır.
- BY'de ne rosiglitazon ne de pioglitazon için ana ilaç ve metabolitlerinde birikim görülmez
- Hemodiyalizden etkilenmezler
- BY'de iki ilaç için de doz ayarlamasına gerek yoktur!!!

Thiazolidinedionlar

- Farklı düzeylerde BY olan 27 tip 2 DM hastada 45 mg **pioglitazon** kullanımı ile farmakokinetiğinin değerlendirildiği bir çalışmada;
 - ✓ BY varlığında pioglitazon ve metabolitlerinde anlamlı düzeyde birikim olmamıştı

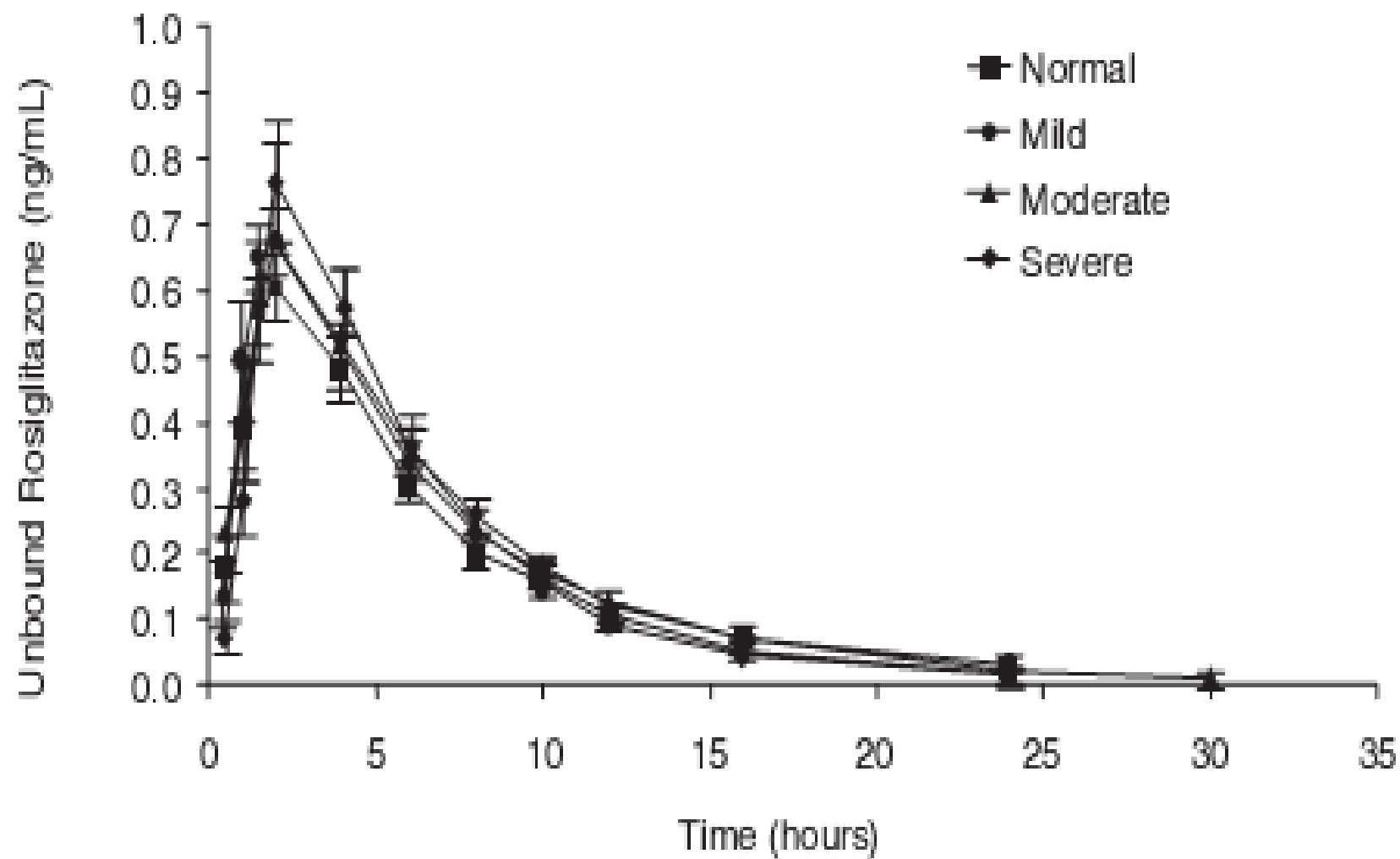
Thiazolidinedionlar

- Tek doz 8 mg **roziglitazon** ile yapılan 57 olgulu bir çalışmada her düzeydeki BY'de roziglitazon total ve serbest plazma konsantrasyonunun etkilenmediği gösterilmiştir

Table II Pharmacokinetic Parameters of Rosiglitazone

Parameter	Normal (n = 12)	Mild (n = 15)	Moderate (n = 18)	Severe (n = 12)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	2838 ± 781 (31)	3126 ± 1239 (36)	3236 ± 1054 (29)	2290 ± 589 (27)
C_{max} (ng/mL)	461 ± 88 (19)	454 ± 108 (23)	475 ± 104 (23)	359 ± 105 (30)
Unbound $AUC_{0-\infty}^a$ (ng•h/mL)	4.23 ± 1.56 (42)	5.09 ± 2.32 (43)	5.04 ± 2.42 (39)	4.76 ± 1.66 (39)
Unbound C_{max}^a (ng/mL)	0.716 ± 0.191 (25)	0.727 ± 0.162 (23)	0.739 ± 0.237 (30)	0.810 ± 0.282 (37)
t_{max} (h)	2.0 (1.0-6.0)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (0.5-4.0)	2.0 (1.5-4.0)
%fu ^a	0.16 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.22 ± 0.06
$t_{1/2}$ (h)	4.1 ± 1.1	4.5 ± 1.9	4.5 ± 0.8	4.1 ± 1.0
CL/F (L/h)	3.07 ± 1.02	2.87 ± 0.93	2.67 ± 0.69	3.73 ± 1.05
V_{ss} /F (L)	20.0 ± 3.3	19.3 ± 4.1	18.6 ± 3.7	26.0 ± 7.0
Unbound CL/F ^a (L/h)	2194 ± 1036	1838 ± 733	1819 ± 603	1903 ± 742
Unbound V_{ss} /F ^a (L)	13,024 ± 3310	12,028 ± 2680	12,304 ± 3059	11,765 ± 3693

Data are mean values ± SD, with between-subject coefficient of variation estimates in parentheses, except t_{max} , which is median (range).



Thiazolidinedionlar

- İki önemli yan etkisi ödem ve konjestif kalp yetmezliği'dir
- Monoterapide %3-5 oranında ödem gözlenir. İnsülin ile kombine tedavilerde bu oran artar

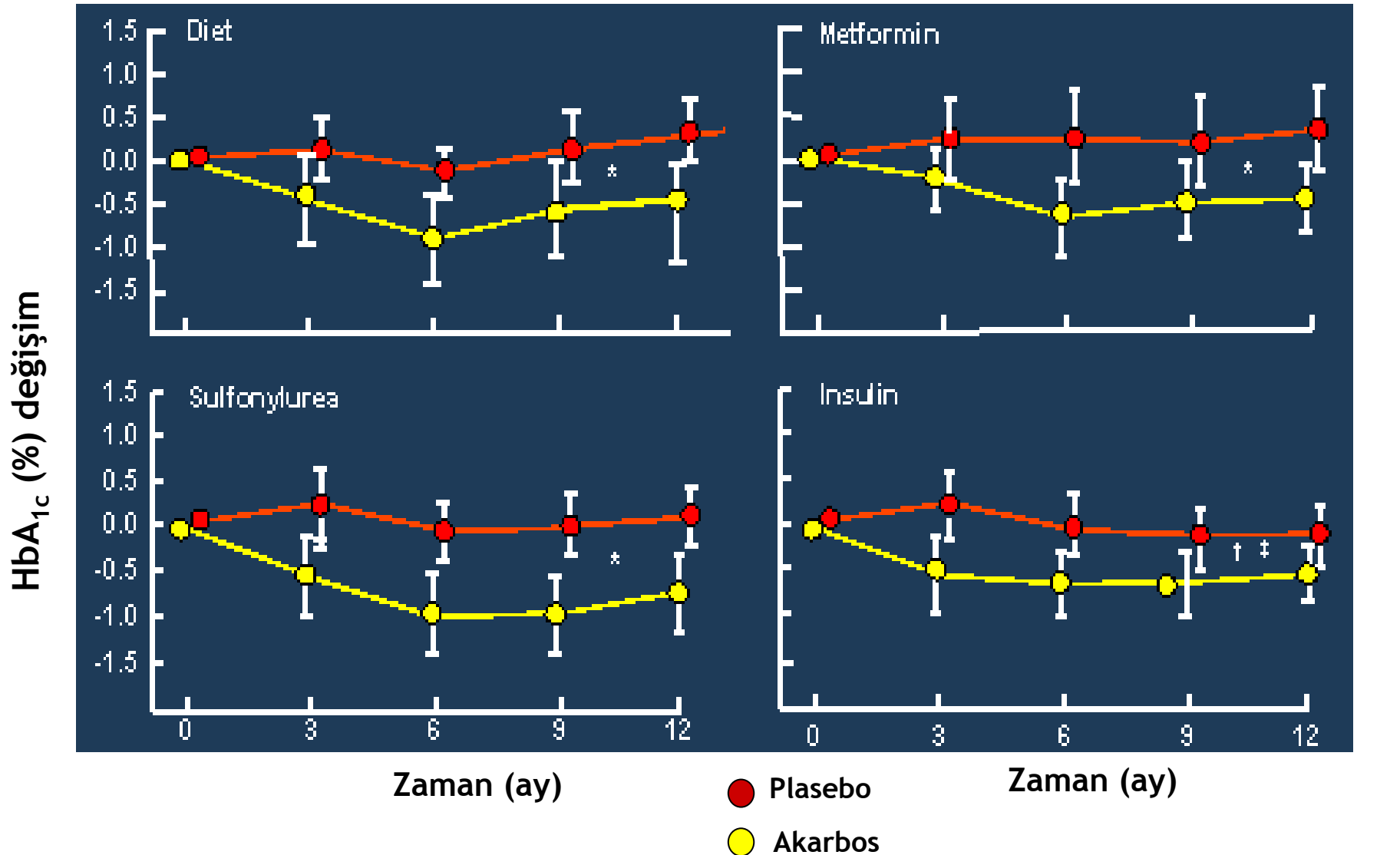
Thiazolidinedionlar

- NYHA Evre I/II Kalp Yetmezliği vakalarında dikkatli kullanılmalı ve küçük dozlarla tedaviye başlanmalı
- NYHA'e göre Evre III/IV Kalp Yetmezliğinde kullanılmaması önerilmekte

α -Glukozidaz İnhibitörleri

- **Akarboz (Glucobay, Glynose 50-100 mg tb)**
- **Miglitol (Glyset 50-100 mg tb)**
- **Etki mekanizması:**
Bağırsaklarda KH'ın daha basit yapılı şekerlere yıkımını bloke ederek postprandial hiperglisemiye önler

Akarbos'un Tip 2 Diabette HbA_{1c}'ye Etkisi



α - Glukozidoz İnhibitörleri

- Zayıf hipoglisemik etkileri vardır
- KH emilimi ↓, KH kolon bakterilerince sindirilir
→ GİS semptomlarına yol açar (Karın ağrısı, gaz, diyare)
- Postprandial hiperglisemili obez hastalarda erken evre diyabette ideal ilaçlardır

α -Glukozidaz İnhibitörleri

- **Akarboz** intestinal flora ve enzimler tarafından en az birinin aktif olduğu ~13 metabolite yıkılır
- Akarboz ve metabolitlerinin %2'den azı idrarda görülür
- **Miglitol**'ün absorpsiyonu akarboza göre daha fazladır (dozun %50-100'ü), proteine bağlanması minimaldir ve metabolize olmaz
- %95'i renal yolla atılır

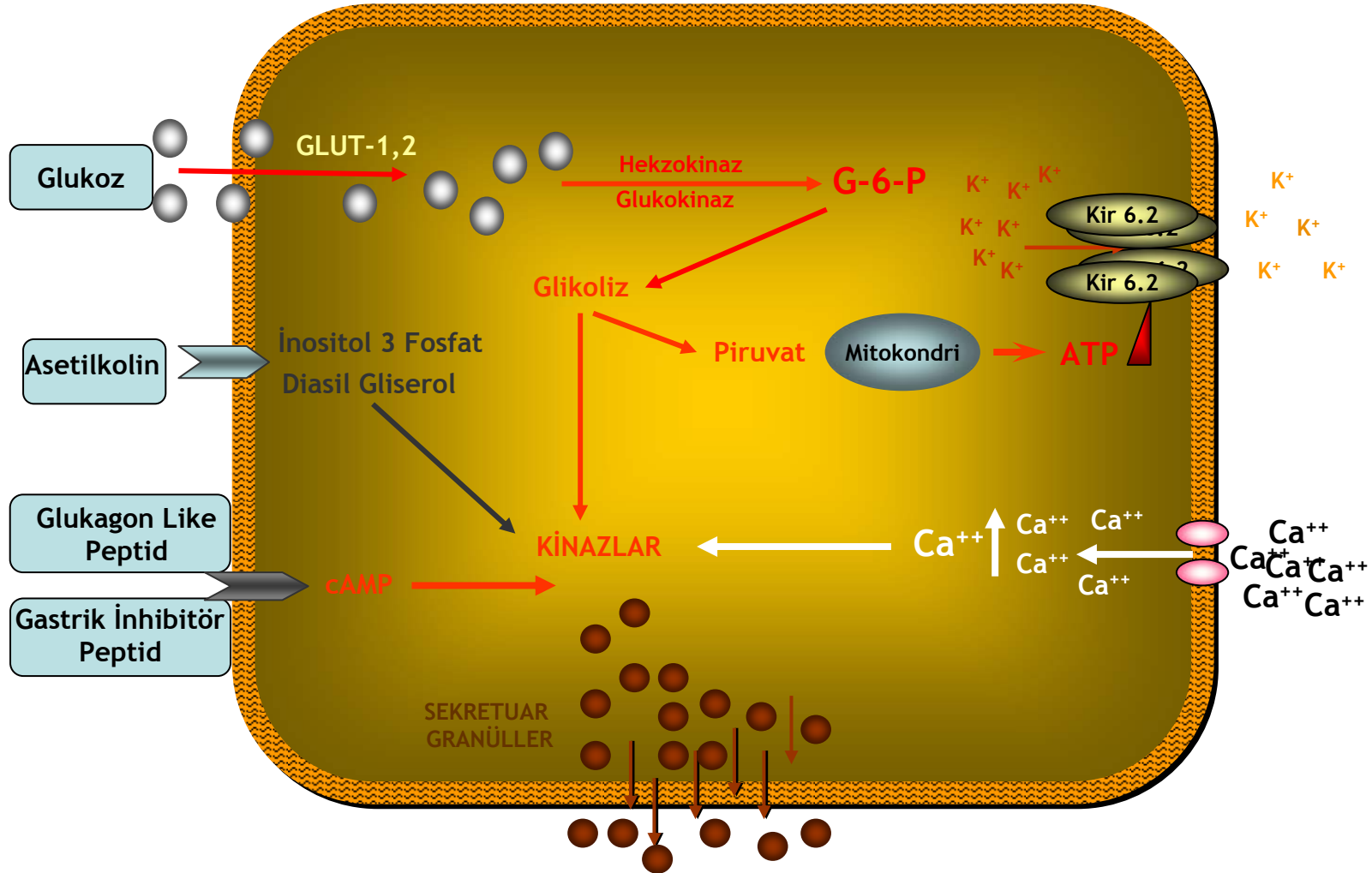
α -Glukozidaz İnhibitörleri

- Akarboz ve metabolitlerinin plazma düzeyleri BY'de birkaç kat artış gösterir
- Serum Cr >2mg/dl olan diyabetik hastalarda ilacın kullanımı önerilmemektedir!!!
- Miglitol de renal yetmezlik varlığında biriktiğinden renal yetmezlikte kullanımı önerilmemektedir!!!

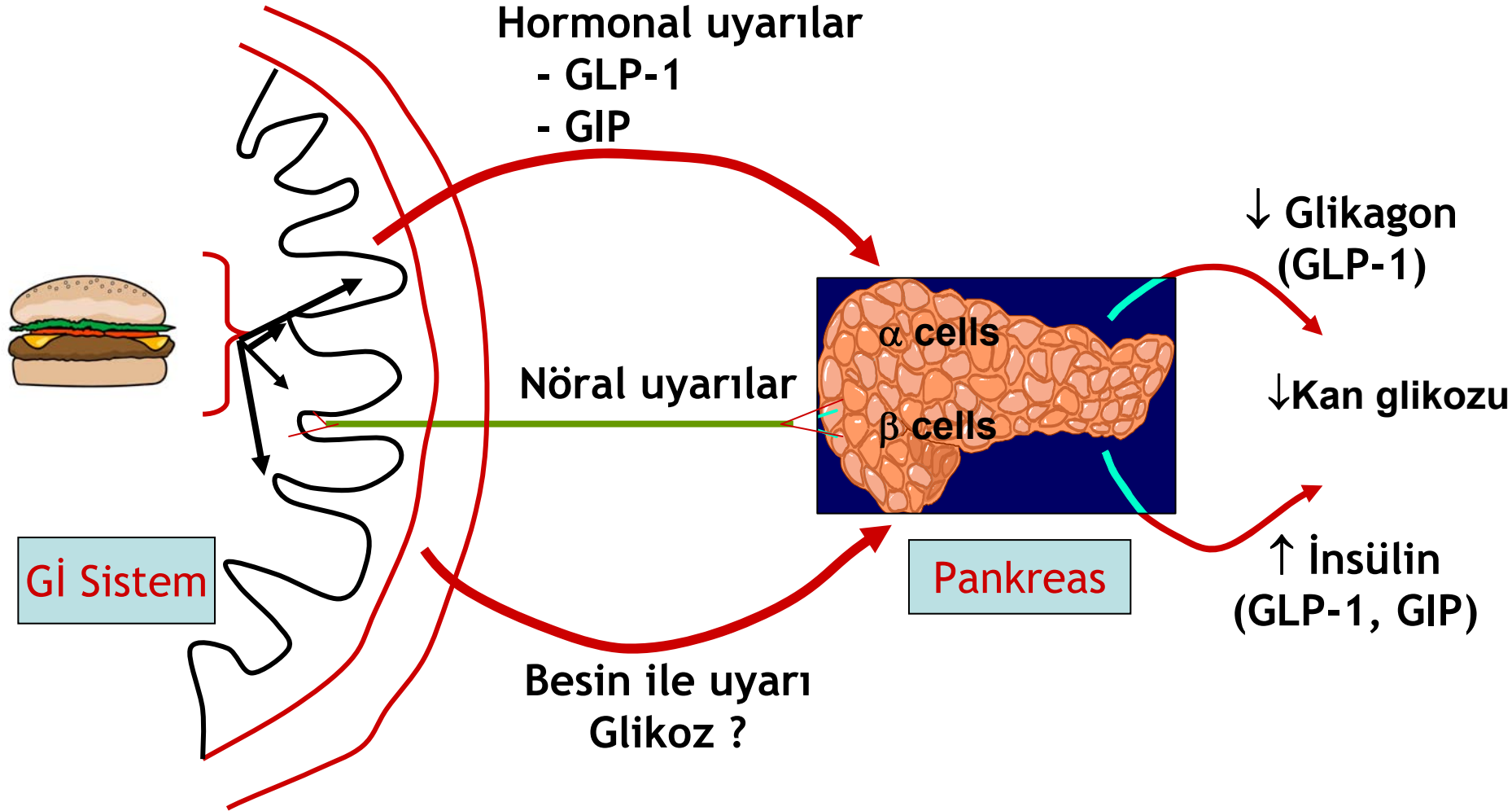
İnkretin Bazlı İnsülin Salgılayıcılar

- Yeni sınıf hipoglisemik ilaçlardır
- İnkretin hormonlar intestinal kaynaklı peptitler vasıtasıyla insülin salınımını ↑
- Bu peptidler ince barsaklarda besin ve glikoz varlığında salgılanan
 - ✓ **Glukogan Like peptide-1 ve**
 - ✓ **Gastrointestinal insülinotropik peptit (GIP)**

Glukoz Uyarısı ile β -Hücrelerinden İnsülin Sekresyonu



İnkretin Hormonların İnsülin ve Glikagon Düzeylerinin Düzenlenmesi

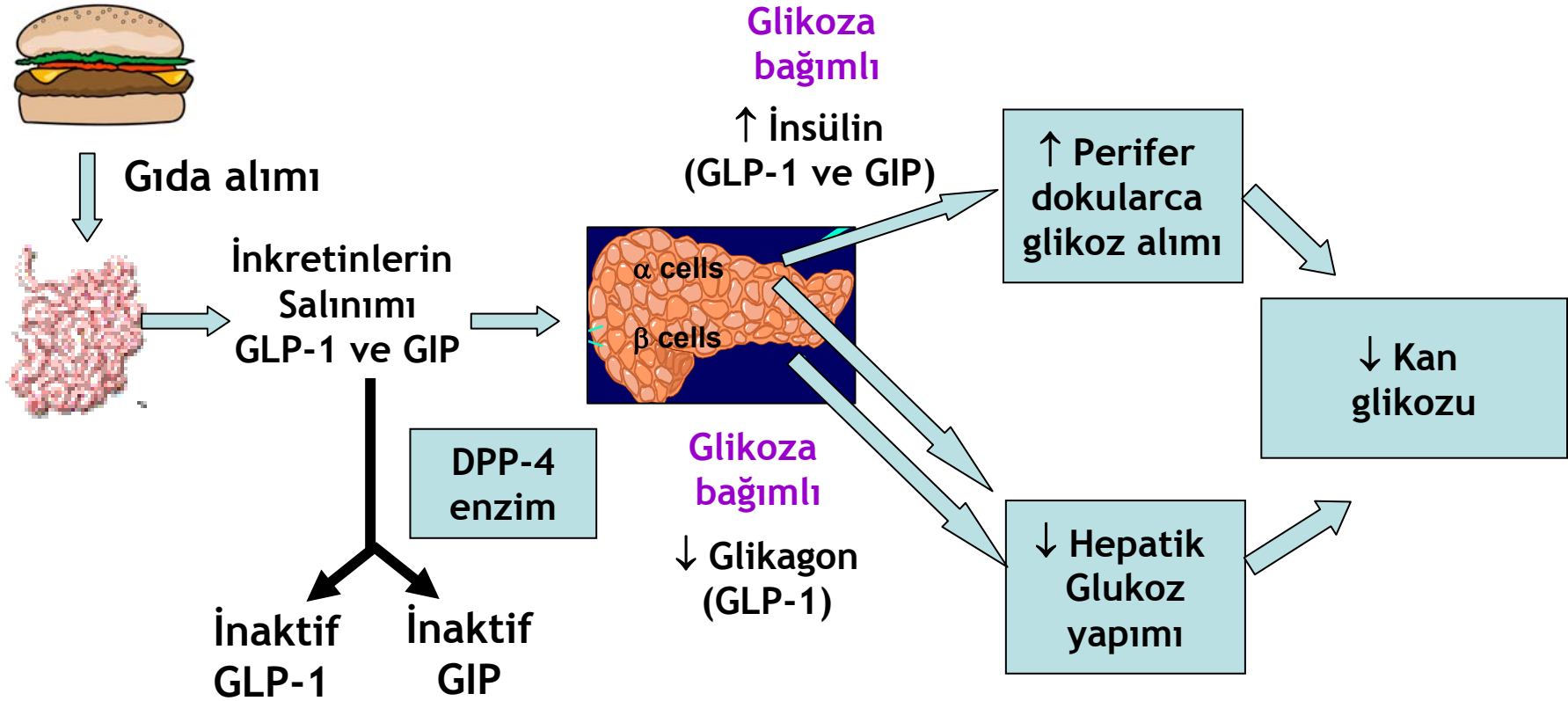


GLP-1: Glikagon like peptid-1

GIP: Gastrointestinal insülinotropik peptit

Kieffer T. Endocrine Reviews. 1999;20:876-913

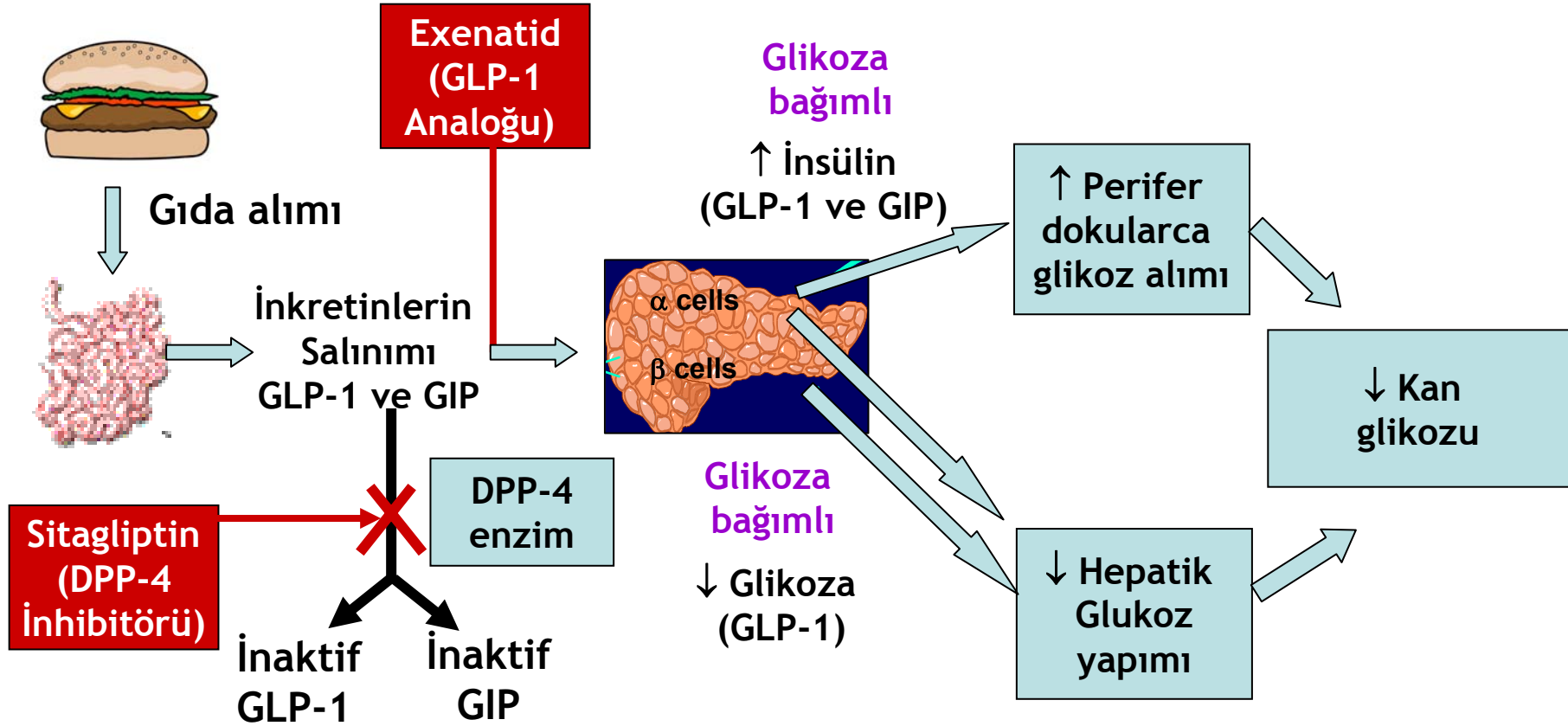
İnkretin Hormonların Glikoz Hemoztazındaki Rolü



İnkretin Bazlı İnsülin Salgılayıcılar

- İnkretin hormonlar hızla DPP4 (Dipeptidil Peptidaz-4) aracılığı ile inaktive edilir ve yarılanma süresi çok kısadır
- İnkretin yolu Tip II diyabetes mellitusta aksamıştır.
- Bu grup ilaçların hedefi bu yolu açmaktır
- Bu konuda 2 ilaç vardır. Exenatide ve Sitagliptin

Stagliptin ve Exenatid'in Etki Mekanizmaları



Exenatide

- GLP-1 analogudur. DPP4 yıkımına dirençlidir
- Pankreas β hücrelerinde glikoz bağımlı insülin salgılatır
- Glukogan sekresyonu ve mide boşalmasını azaltır
- Orta derecede hipoglisemik etkisi var
- Kilo kaybı oluşturur
- %4 hastada bulantı-kusma ilacı kesmeyi gerektirir

Exenatide

- Yemeklerden 30' önce günde 2 kez 5-10 mg SC verilir
- Böbreklerden atılır, fakat GFR>30 ml/dk olanlarda doz ayarlanması gerekmez
- **Evre IV/V KBY'de tavsiye edilmez**
- Monoterapi olarak henüz kabul edilmemiştir

Sitagliptin

- **Selektif DPP-4 inhibitörüdür. Böylece endojen inkretin hormonlarının (GLP-1 ve GIP) düzeyini ↑**
- **Orta düzeyde hipoglisemik etkisi vardır**
- **İyi tolere edilir**
- **Hipoglisemi riski azdır. Kilo aldırılmaz**

Sitagliptin

- Oral yolla günde 1 kez 100 mg dozunda alınır
- İlacın %87'si idrarla değişmeden atılır
- Evre 3 KBY'de doz 50 mg'a Evre 4 ve 5'de 25 mg'a ↓
- Tip II DM'da monoterapi veya metformin ve TZD ile kombinasyonu onaylanmıştır

Amilin Analogu: Pramlinit

- Amilin yemeklere cevap olarak insülinle birlikte salgılanır ve glukagon salınımını baskılar
- Gastrik boşalımı geciktirir
- Böbreklerden metabolize edilir
- **GFR>20 ml/dk ise doz ayarlaması gerekmez**
- 60-120 mg SC 3 kez yemeklerden önce insülinle verilir
- İnsülinle tedavi edilen hastalarda onaylanmıştır
- Düşük hipoglisemik etkisi vardır

Sınıf	İlaç	Evre 3 KBY	Evre 4 KBY	Evre 5 Diyaliz
1. Grup Sülfanilüreler	Asetoheksamid	Sakının	Sakının	Sakının
	Klorpropamid	Sakının	Sakının	Sakının
	Tolazamid	Sakının	Sakının	Sakının
	Talbutamid	Sakının	Sakının	Sakının
2. Grup Sülfanilüreler	Gliburid	Sakının	Sakının	Sakının
	Glipizid	Kullanılır	Kullanılır	Kullanılır
	Glimepirid	Kullanılır	Düşük doz	Sakının
	Glikazid	Kullanılır	Kullanılır	Kullanılır
Meglitinidler	Repaglinid	Kullanılır	Kullanılır	Kullanılır
	Nateglinid	Kullanılır	Düşük doz	Sakının
Thiazolidinedionlar	Pioglitazone	Kullanılır	Kullanılır	Kullanılır
	Roziglitanon	Kullanılır	Kullanılır	Kullanılır
Biguanidler	Metformin	Kontrendike	Kontrendike	Kontrendike
Alfa Glukozidoz İnhibitörleri	Akarboz	Kullanılır	Sakının	Sakının
	Miglitol	Kullanılır	Sakının	Sakının
İncretin mimetikler	Exenatide	Kullanılır	Sakının	Sakının
DPP4 İnhibitörü	Sitagliptin	%50 Doz	¼ Doz	¼ Doz
Amilin Analogu	Pramlinit	Kullanılır	Kullanılır	Bilgi yok