

***Prof.Dr.Neşe Çolak anısına....***



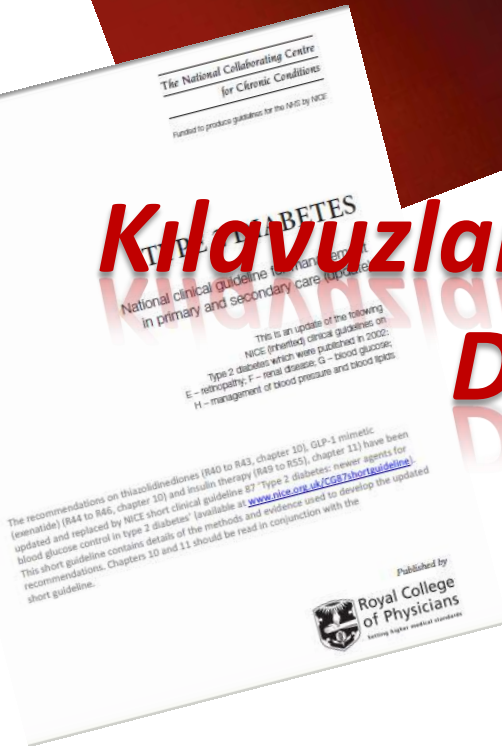
**1965-∞**





# Kılavuzlar Doğrultusunda Tip 2 Diyabet Tedavisi

# Kılavuzlar Doğrultusunda Tip 2 Diyabet Tedavisi



**Dr. Miyase Bayraktar**  
**Antalya-2014**



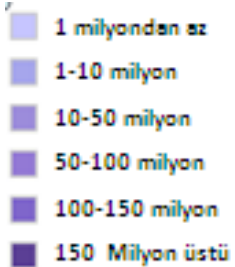
# *Sunum*

- ✓ Tip 2 diyabet maliyetleri
- ✓ Tip 2 diyabette kullanabilen ilaçlar
- ✓ Diyabet kılavuzu nasıl olmalı?
- ✓ Glisemide hedef ne olmalı ?
- ✓ Kılavuzlarla diyabet tedavisi

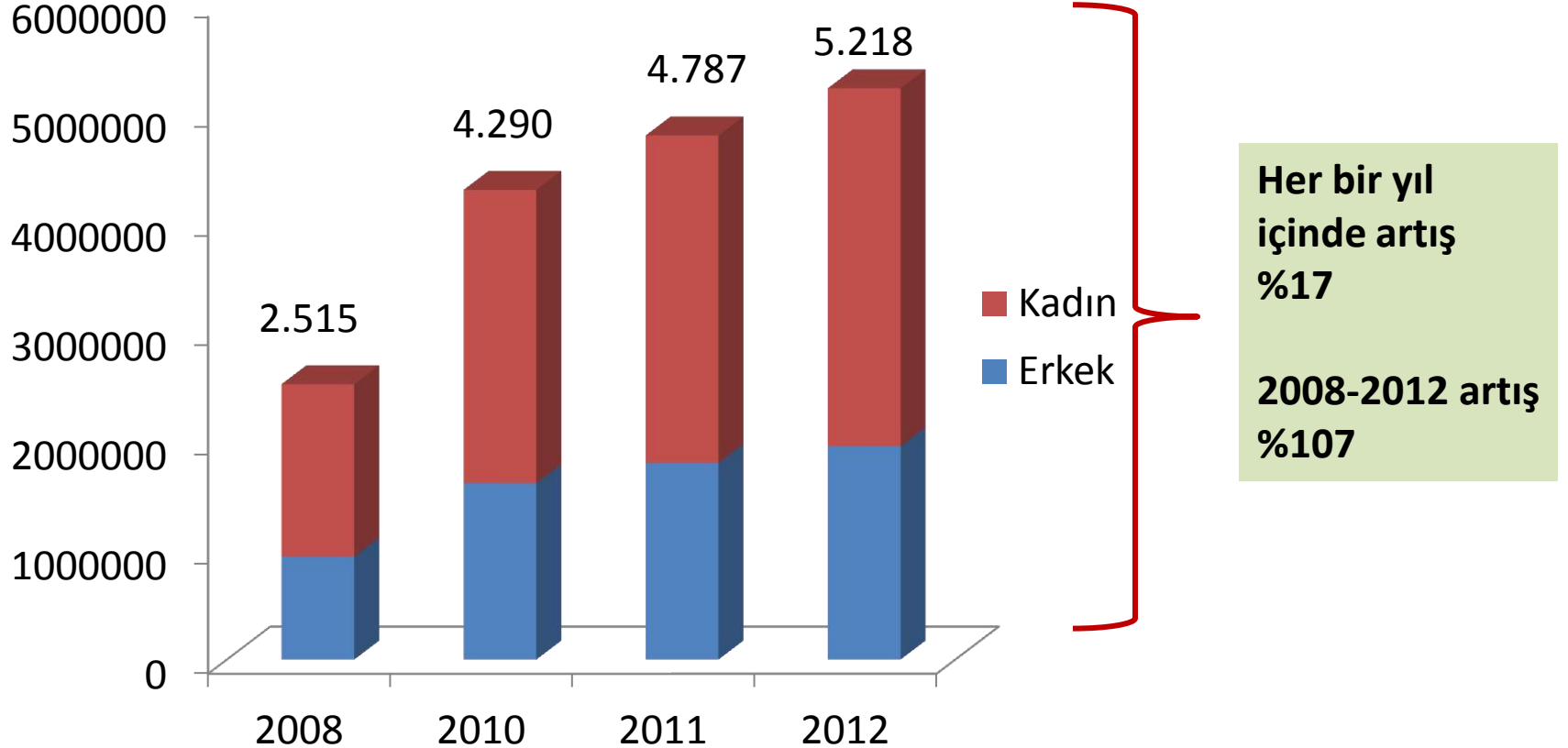




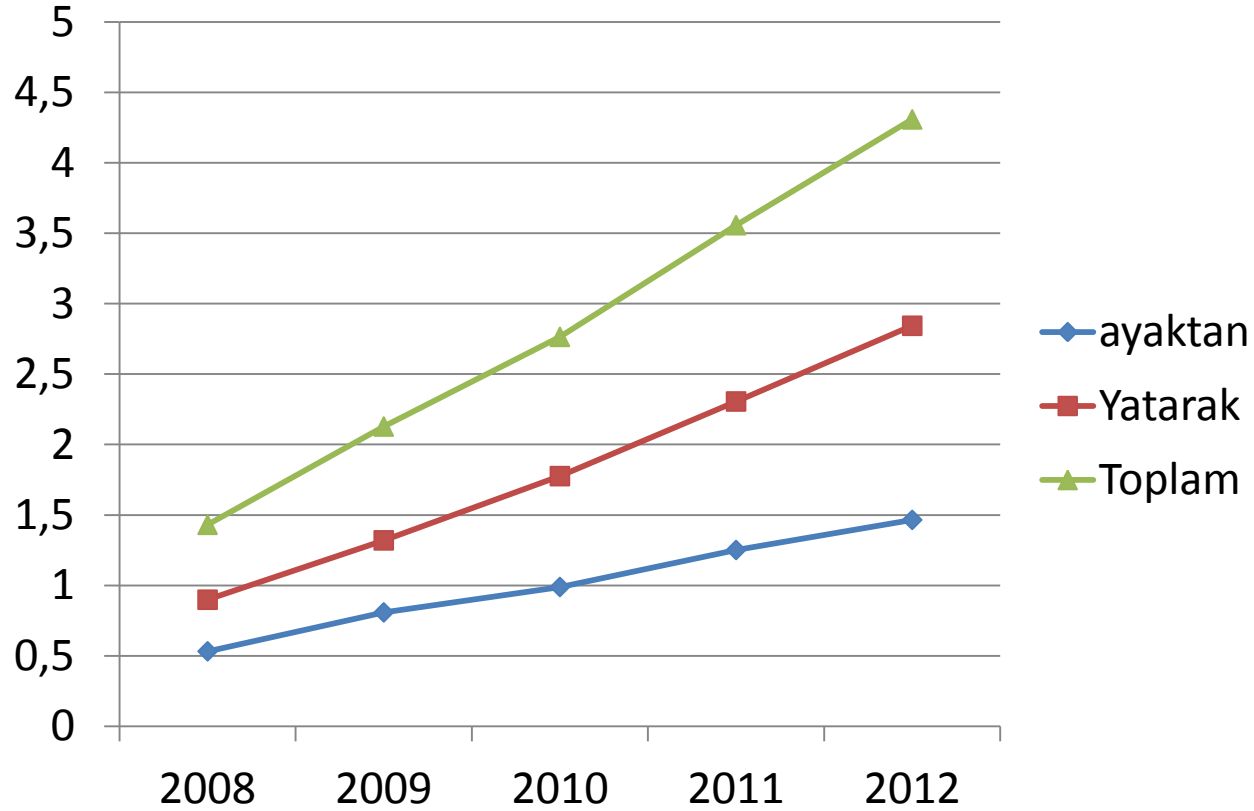
- Dünyada **382 milyon** kişi diyabetik (2013), 2035 de bu rakam **592 milyona** yükselecek
- Her ülkede tip 2 diyabetli hasta sayısı artıyor.
- Diyabetli kişilerin **% 80'i düşük – orta gelirli ülkelerde yaşamakta .**
- Diyabetli kişilerin büyük çoğunluğu **40 - 59** yaş arasında
- **Diyabetli 175 milyon** kişi tanısız yaşıyor.
- 2013 de diyabetin neden olduğu ölüm sayısı: 5.1 milyon Her 6 dakikada bir kişi diyabetten ölüyor.
- Diyabetin neden olduğu sağlık harcaması 2013 yılında yaklaşık **548 milyar dolar**– Tüm yetişkin sağlık harcamalarının **%11'i**



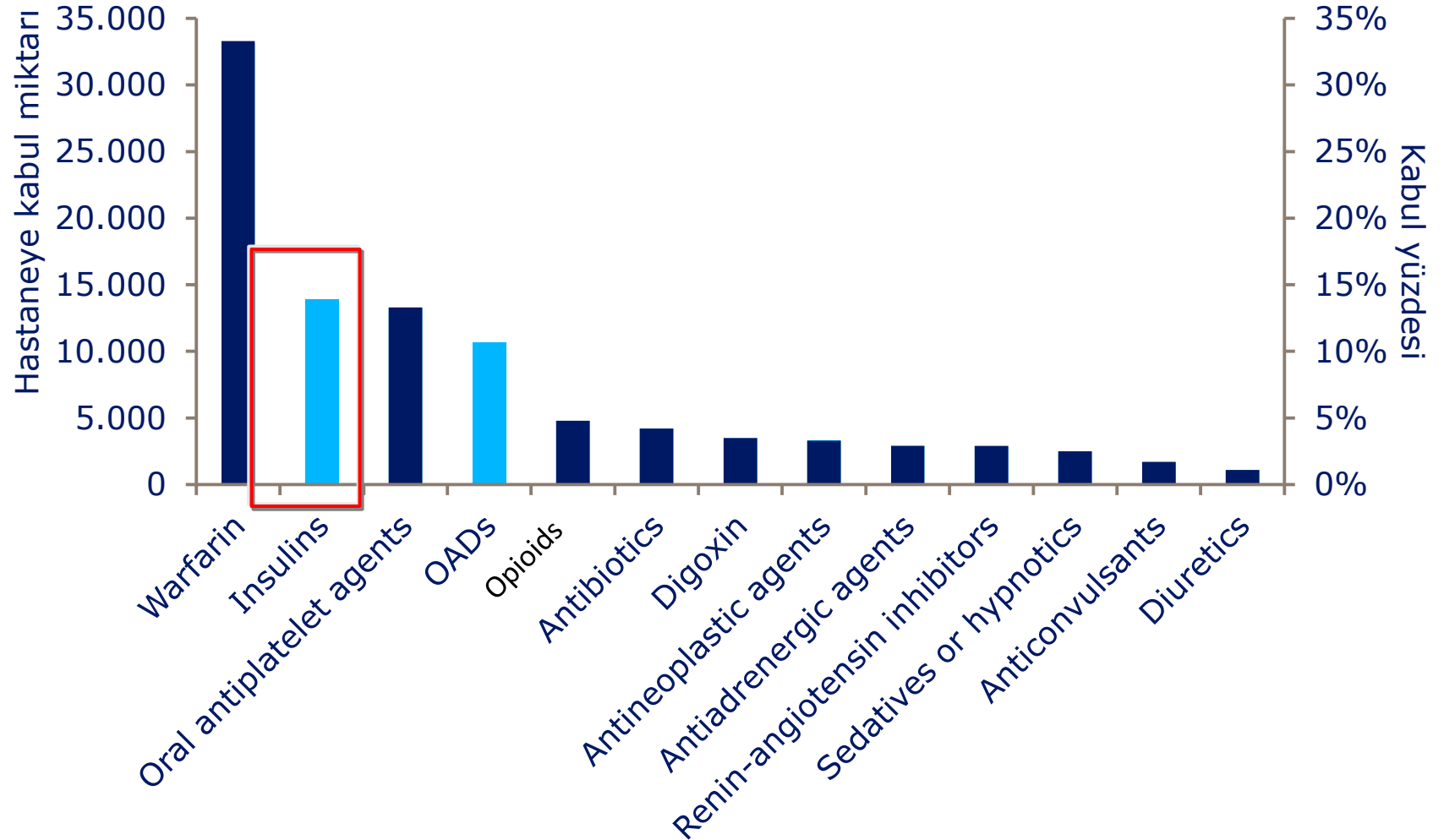
## Yıllara göre cinsiyet bazında diyabetli kişi sayıları



# Diyabetik Hastaların Tedavi Maliyetleri



# 65 yaş üzeri acil servise başvuran hastaların en sık kullandığı ilaçlar



Data given are number and percentage of annual national estimates of hospitalisations. Data from the NEISS-CADES project.  
ER visits n=265,802/Total cases n=12,666

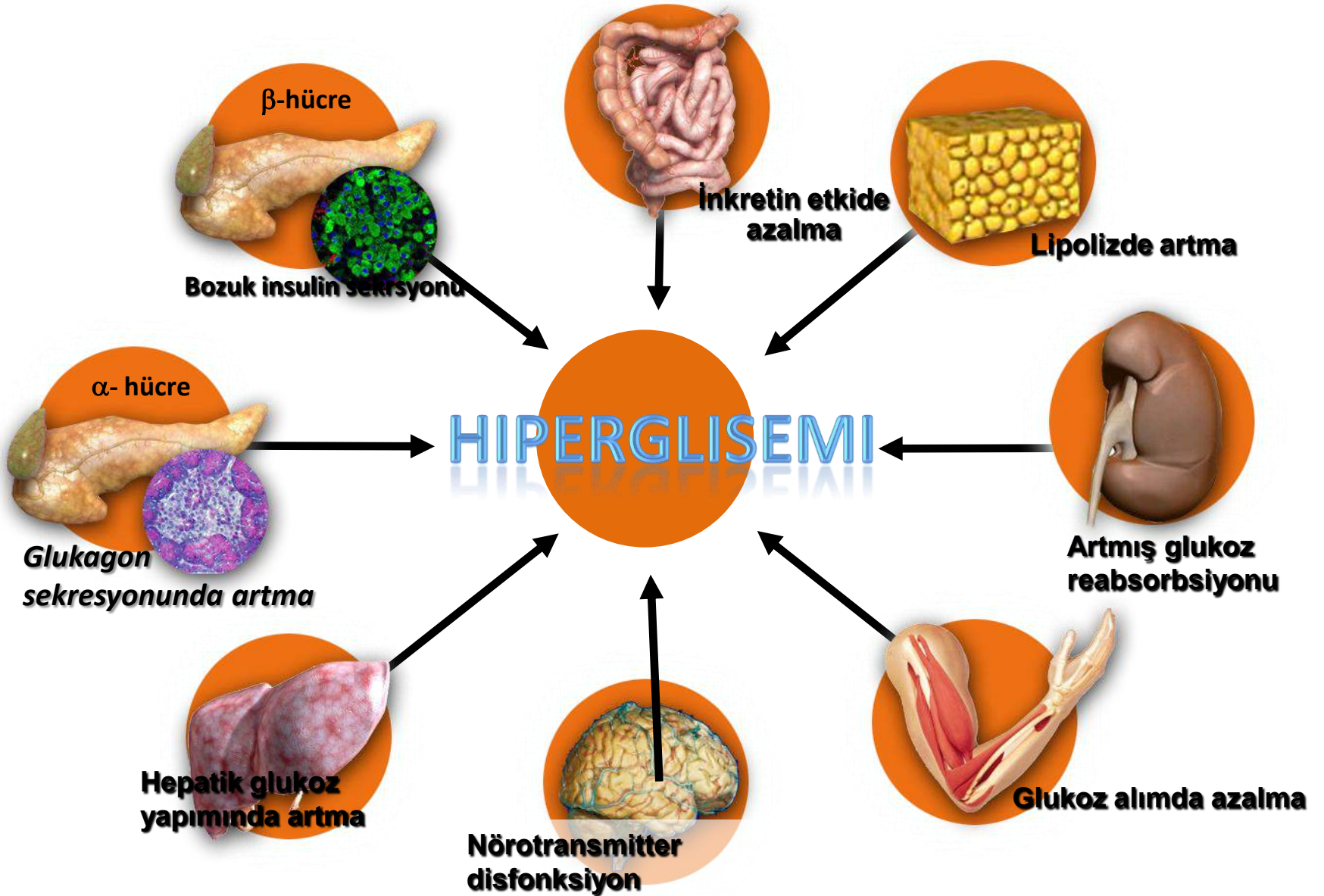
# Yıllara göre ATC-4 seviyesinde diyabet için kullanılan ilaç maliyetleri

İlaç Harcamaları (milyon TL)	2008	2009	2010	2011	2012
İnsulin ve analog	289,36	388,27	437,49	437,05	497.35
Diğer diyabet ilaçları	401,47	482,06	444,57	428,82	370.03
Glukometre-strip	93,94	130,02	170,38	169,23	217,55
Diğer ilaçlar	1,25	1,65	-	-	-
Toplam	786,02	1 001,99	1 052,10	1 035,10	1 084, 94

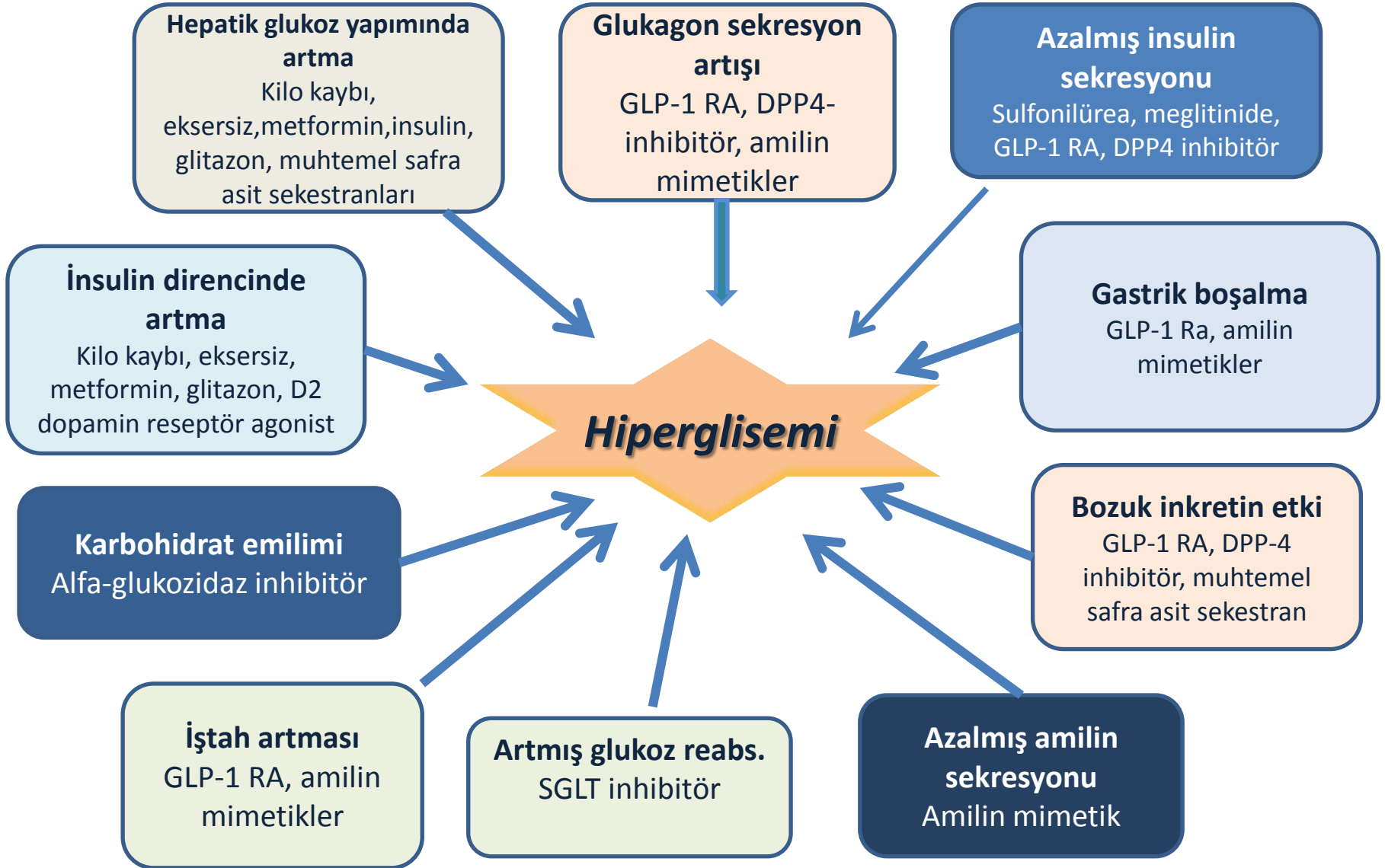
**Diyabetik hasta sağlık harcamaları:2012 yılı toplam sağlık harcamalarının %23'ü**



# Tip 2 diabetes mellitus patogenezi



# Patofizyolojiye göre kullanılabilir tedavi



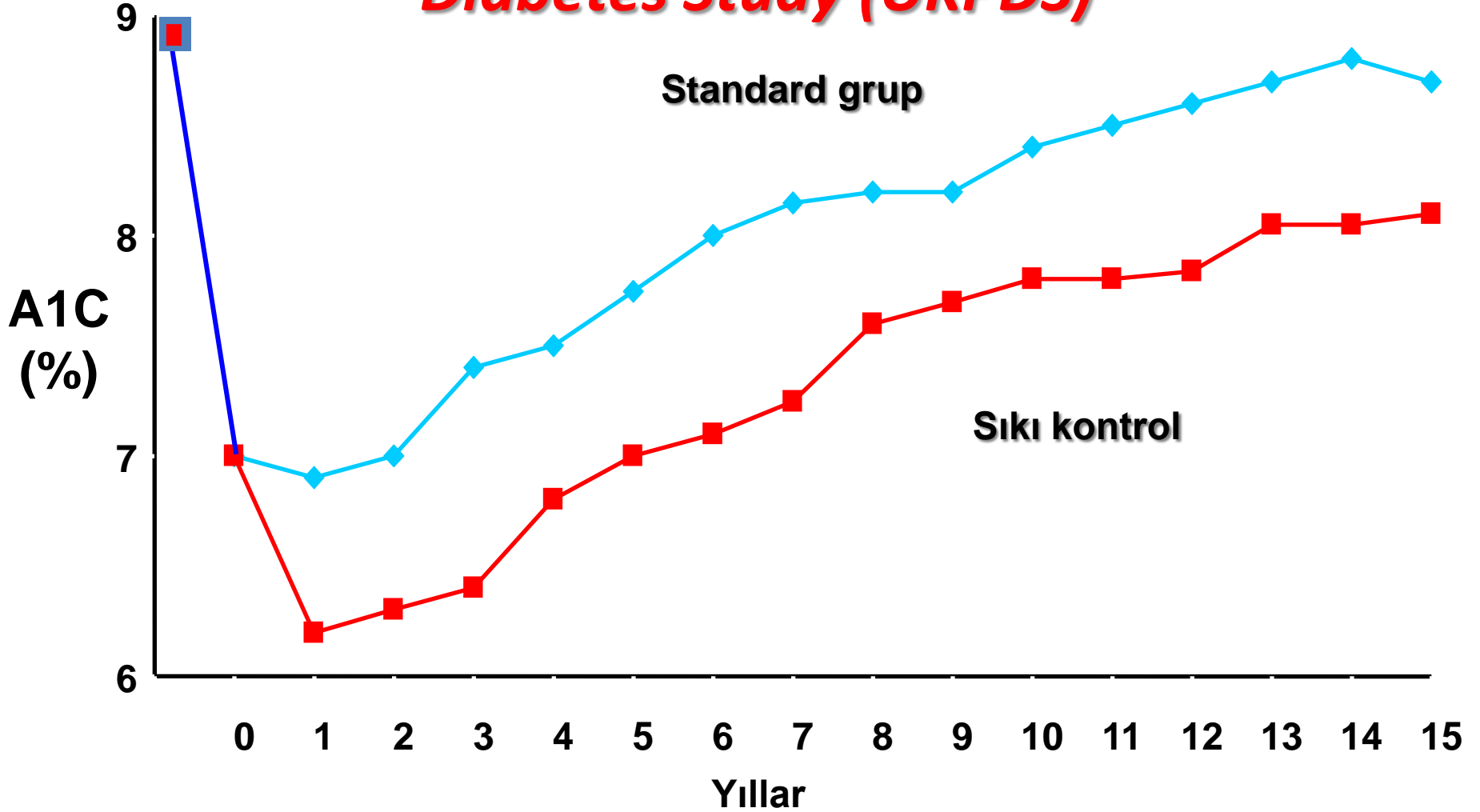
## ***Tip 2 diyabette tedavinin amacı***

- Yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve idamesi
- Makrovasküler komplikasyon riskinin azaltılması
- Mikroanjiopatik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi
- Hastalıkla ilgili hasta uyumunun düzeltilmesi
- Tedavi ile memnuniyetin sağlanması
- Diyabetik semptom ve bulguların, akut metabolik değişikliklerin düzeltilmesi

***Neden diyabetik tüm bireylerde hedef aynı olmamalı ?***

***2000'li yıllar bize ne öğretti ?***

# United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

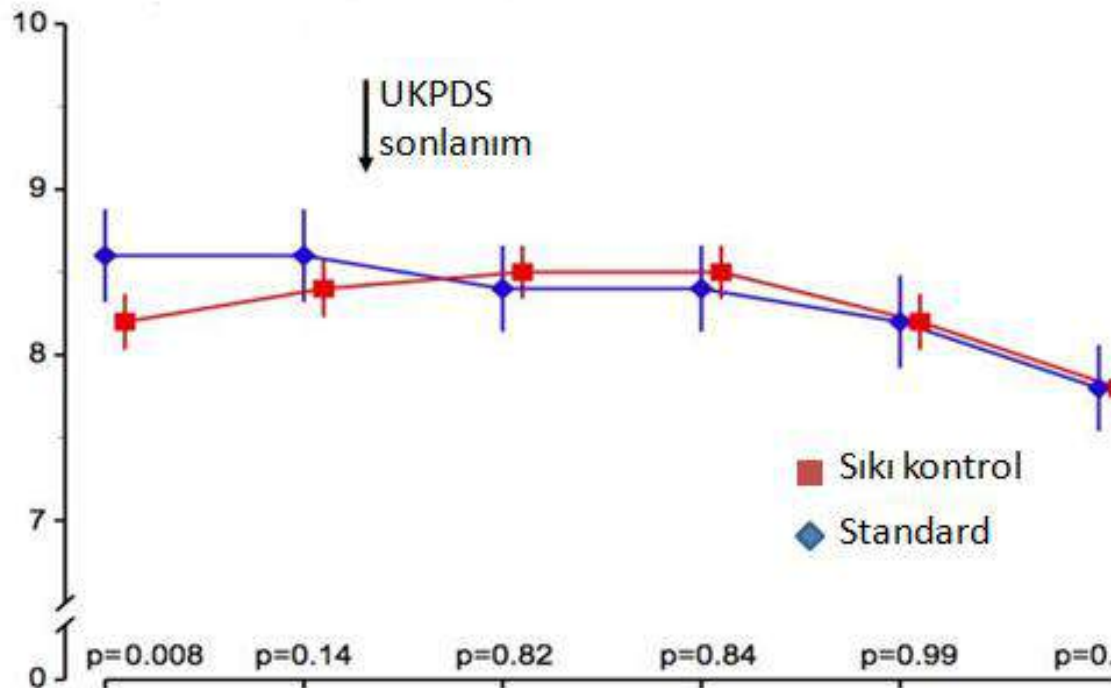


Sıkı kontrol grubunda standard gruba göre HbA1c değerleri 10 yıllık takipte %0.9 daha düşük

# 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

## UKPDS: HbA1c 'de çalışma sonrası değişiklikler



# **UKPDS: Sonuçlar - “Legacy Effect”**

**UKPDS bitimi ortalama 8.8 yıl takip sonrası**

<b>Aggregate Endpoint</b>		<b>1997</b>	<b>2007</b>
<b>Diyabetle ilgili herhangi bir Sonlanım</b>	<b>RRR:</b>	<b>%12</b>	<b>%9</b>
	<b>P:</b>	<b>0.029</b>	<b>0.040</b>
<b>Mikrovaskular hastalık</b>	<b>RRR:</b>	<b>25%</b>	<b>24%</b>
	<b>P:</b>	<b>0.009</b>	<b>0.001</b>
<b>Myokardial infarkt</b>	<b>RRR:</b>	<b>16%</b>	<b>15%</b>
	<b>P:</b>	<b>0.052</b>	<b>0.014</b>
<b>Tüm nedenlere bağlı ölüm</b>	<b>RRR:</b>	<b>6%</b>	<b>13%</b>
	<b>P:</b>	<b>0.44</b>	<b>0.007</b>

**RRR = Relative Risk Reduction**

**P = Log Rank**

## **Kalıt etkisi**

**“The UKPDS Randomize çalışmanın bitmesinden sonraki 10 yıldan fazla sürede hastalarda kan glukoz seviyelerini sıkı kontrol etmenin yararlarını gösterdi. Standard grup ile iyi kontrollu grup arasında HbA1cdeki farklılıklarınırken kaybına rağmen yararlar devam etti. –**

**”Kalıt etki”**

Holman, et al. *NEJM* 2008. 359: 1577-1589

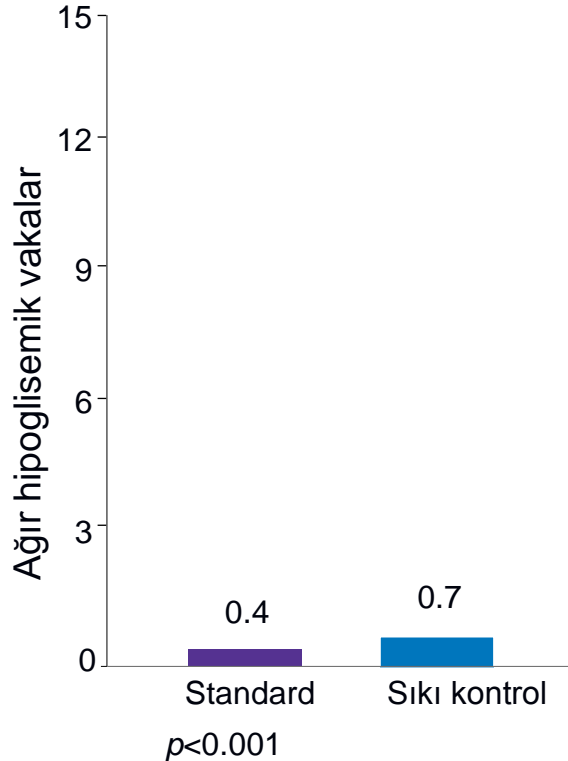


***Sonraki alıřmalar ne getirdi ?***  
***Sıkı glisemik kontrol diyabet tedavisi***  
***İçin gerekli mi?***

# **Sıkı glisemik kontrol ağır hipoglisemi sıklığının artmasının önemli bir nedenidir.**

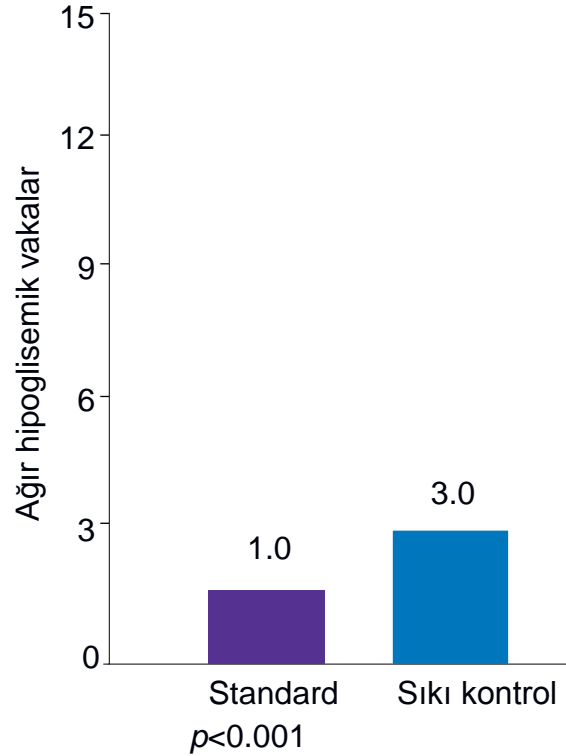
## **ADVANCE<sup>1</sup>**

Yılda 100 hastada



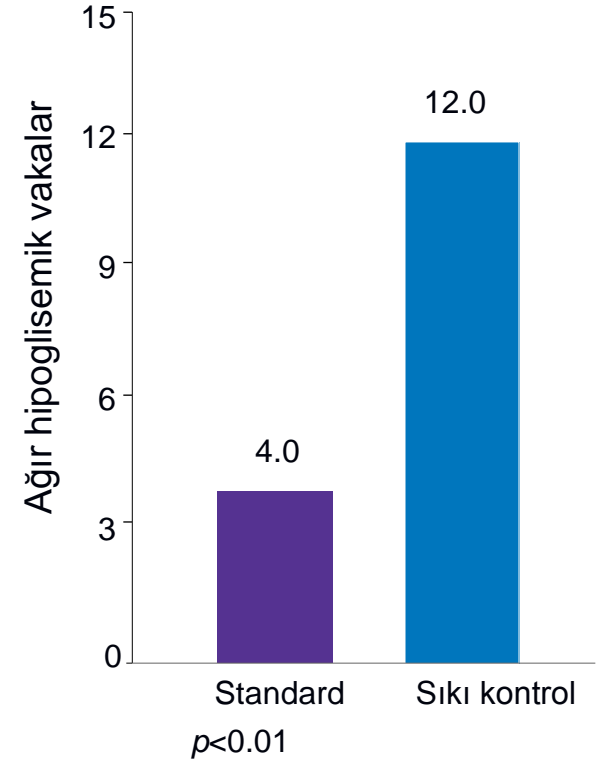
## **ACCORD<sup>2</sup>**

Yılda 100 hastada



## **VADT<sup>3</sup>**

Yılda 100 hastada

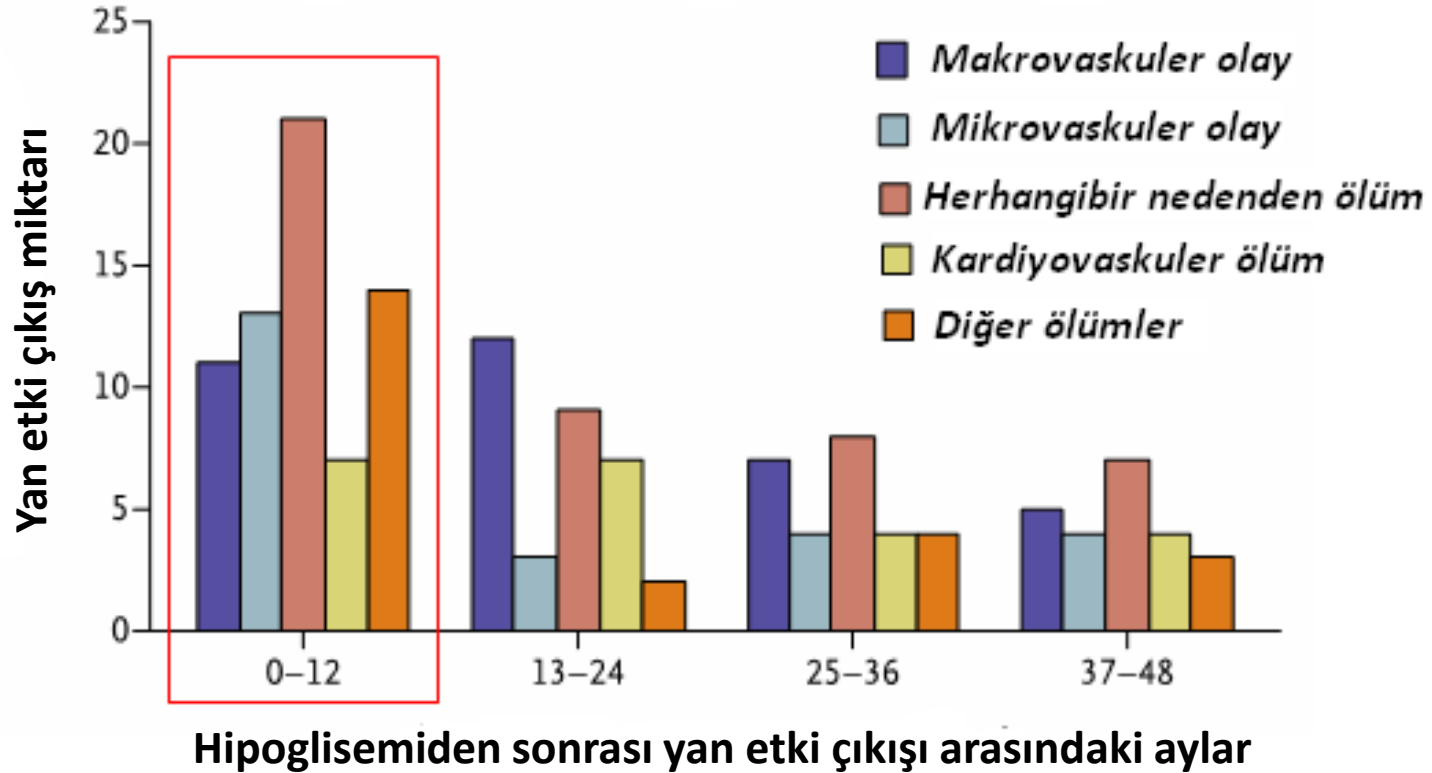


**Uzun süreli tip 2 diyabeti olan hastalarda sıkı glisemik kontrol ile hipoglisemi riskinde 2-3 katı artış beklenebilir.**

1. ADVANCE. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72; 2. ACCORD. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59; 3. VADT. *N Engl J Med* 2009;360:129–39

## ADVANCE:

**Ağır hipoglisemi yan etki risklerinin artmasına neden olur.**



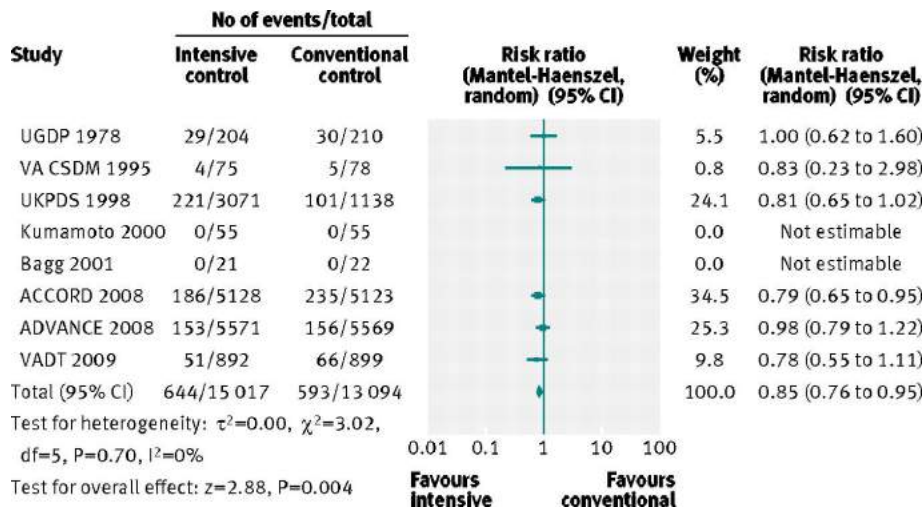
# ***Meta-analiz sonuçları***

- Son 13 meta analiz (34 000 den fazla hasta-14 randomize kontrollü çalışma) Glukozun sıkı kontrolunun sonuçlarında:
  - *Tüm nedenler bağlı ölüm ve kardiyovaskuler ölümler üzerinde yararı kısıtlı*
  - Mikrovaskuler hastalık için yararlı.
  - Ağır hipoglisemi riski iki katı

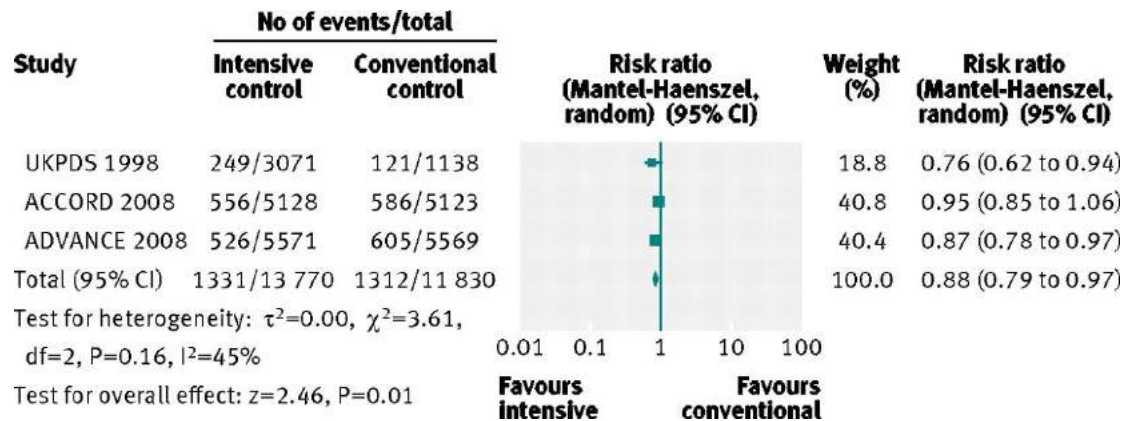
*BMJ 2011;343:d4243 doi:10.1136/bmj.d4243 (24 nov 2011)*

- HbA1c'yi %9'dan %7.1'e indirmek, %7.1 den %6.9 a indirmek daha yararlı

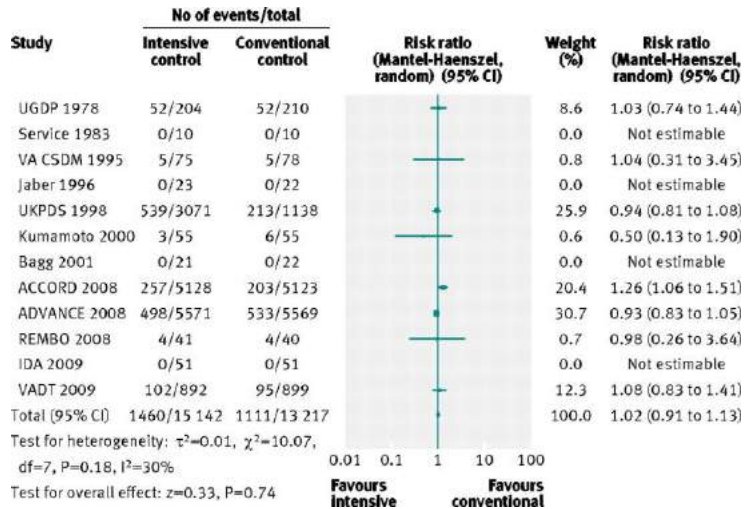
*Diabetes Care 2011;34:1651-1659*



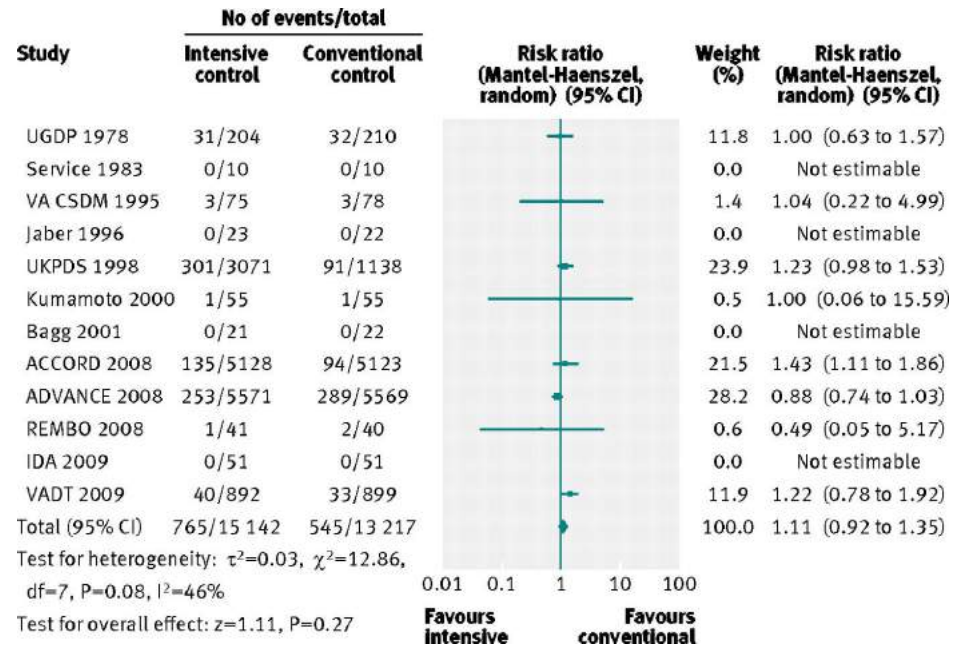
## Non-fatal myokard infarktüsü



## Mikroanjiopati



Tüm nedenlere bağlı mortalite



Kardiyovaskuler mortalite hızı

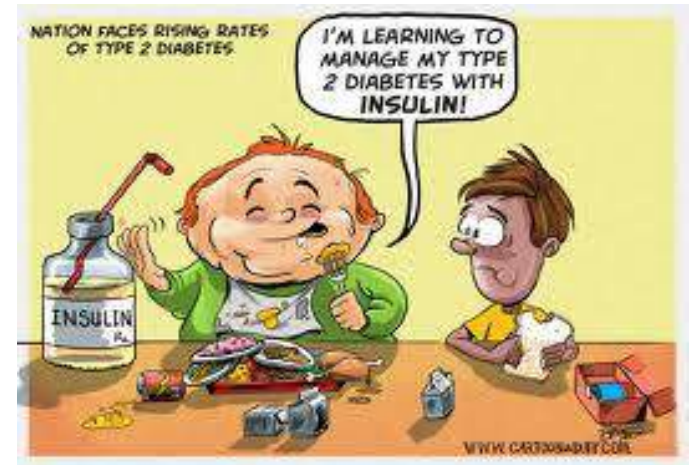
# ***TEDAVİ HEDEFLERİ BİREYSELLEŞTİRİLMELİ***

Glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik yaşının ötesinde yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır:

- yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yok ise A1C  $\leq$  %6.5 ( $\leq$ 48 mmol/mol)
- yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var ise A1C  $\leq$  %7.5 ( $\leq$ 58 mmol/mol)
- yaşam beklentisi <5 yıl ve majör komorbidite var ise A1C  $\leq$  %8.5 ( $\leq$ 69 mmol/mol) olarak hedeflenebilir.

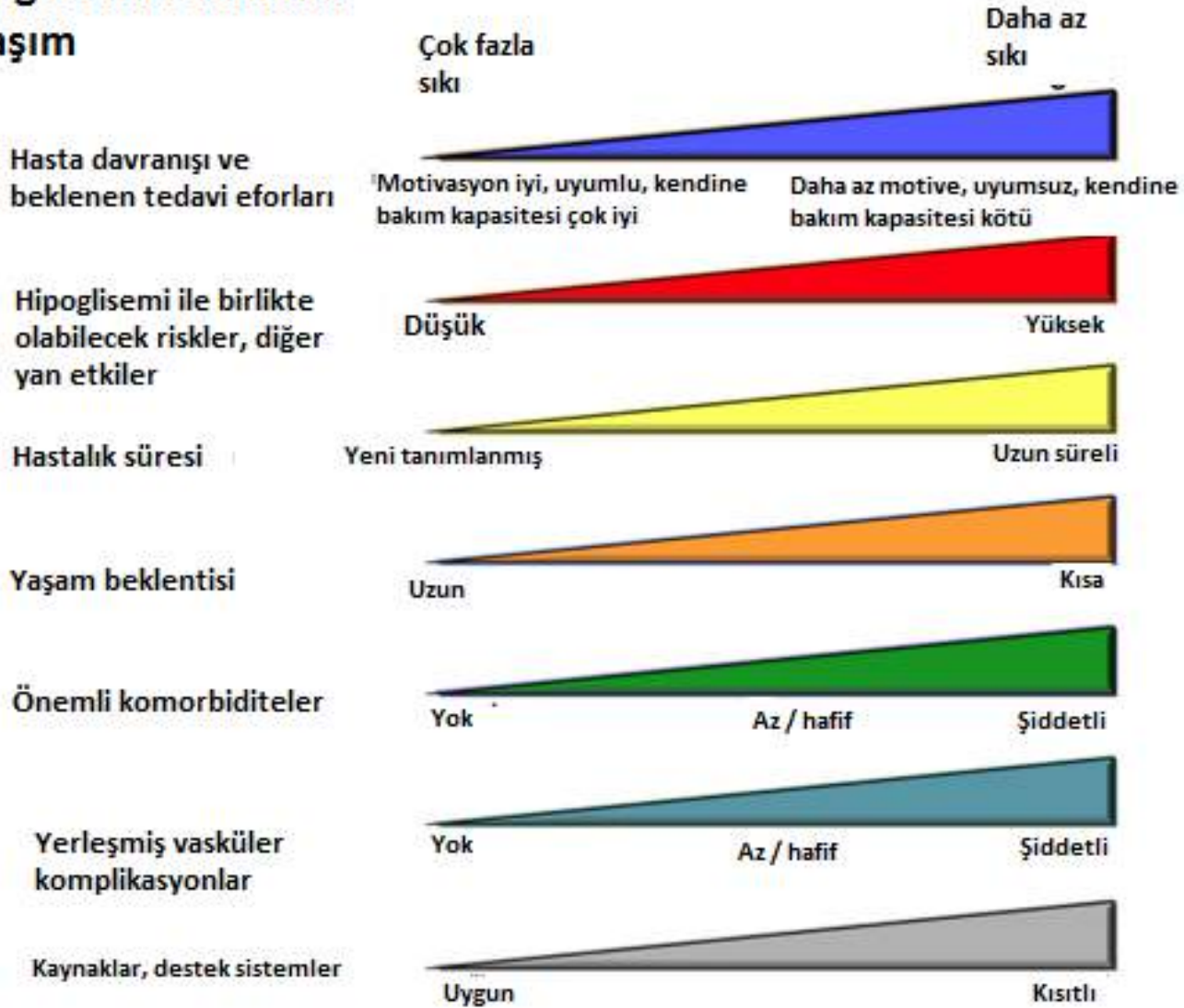
## • **Tedavide hedefler bireyselleştirilmeli**

- **Diyabet süresi**
- **Yaş / yaşam beklentisi**
- **Komorbid durumlar**
- **Bilinen makrovaskuler hastalıklar veya ilerlemiş mikrovaskuler hastalıklar**
- **Hipoglisemiye farkedememe**
- **Bireysel hasta sorunlarını çözme**





## Hiperlisemi bakımına yaklaşım



# ***Kılavuzlara göre Tip 2 diyabetik hastada tedavi hedefler***

<b>Tedavi hedefleri</b>	<b>AACE/ACE</b>	<b>ADA</b>	<b>TEMĐ</b>
<b>HbA1c</b>	<b>≤ %6.5</b>	<b>&lt;%7</b>	<b>≤ %6.5</b>
<b>Açlık glukoz</b>	<b>APG&lt;110 mg/dl</b>	<b>Preprandial PG 70-130</b>	<b>70-120 mg/dl &amp;</b>
<b>Postprandial Glukoz</b>	<b>2.st postprandial&lt;140 mg/dl</b>	<b>PP kapiller PG &lt;180 mg/dl</b>	<b>140 mg/dl</b>
<b>Kan basıncı</b>	<b>&lt;130/80 mmHg</b>	<b>&lt;130/80 mmHg</b>	<b>140/80 mmHg</b>
<b>Kolesterol</b>	<b>LDL&lt;100 mg/dl* HDL&gt;40 mg/dl erkeklerde HDL&gt;50 mg/dl kadında Trigliserit&lt;150 mg/dl</b>	<b>LDL&lt;100 mg/dl** HDL&gt;40 mg/dl erkeklerde HDL&gt;50 mg/dl kadında Trigliserit&lt;150 mg/dl</b>	<b>LDL&lt;100 mg/dl HDL&gt;40 mg/dl erkeklerde HDL&gt;50 mg/dl kadında Trigliserit&lt;150 mg/dl</b>

**&: Açlık ve yemek öncesi , \*:DM+KAH var ise LDL<70 mg/dl, \*\*:Aşık KAH olanlarda, ise LDL<70 mg/dl düşürmek yüksek doz statin kullanılarak.**

# ***Glukoz takibi***

- + Çoklu insulin veya pompa kullanan hastalarda evde glukoz takibi yapılmalı
  - + Yemek öncesi ve ara öğünlerden önce
  - + Olası postprandial
  - + Yatma zamanı
  - + Eksersiz öncesi
  - + Hipoglisemiden şüphe edildiğinde
  - + Hipoglisemi sırasında normoglisemi sağlanıncağa dek
  - + Sorumluluk gerektiren (araç kullanımı) gibi durumlarda

***Diyabet kılavuzlarının geçerliliği***

***Kılavuzu aynen mi uygulamak ?  
Tek ölçü herkese uymaz.***

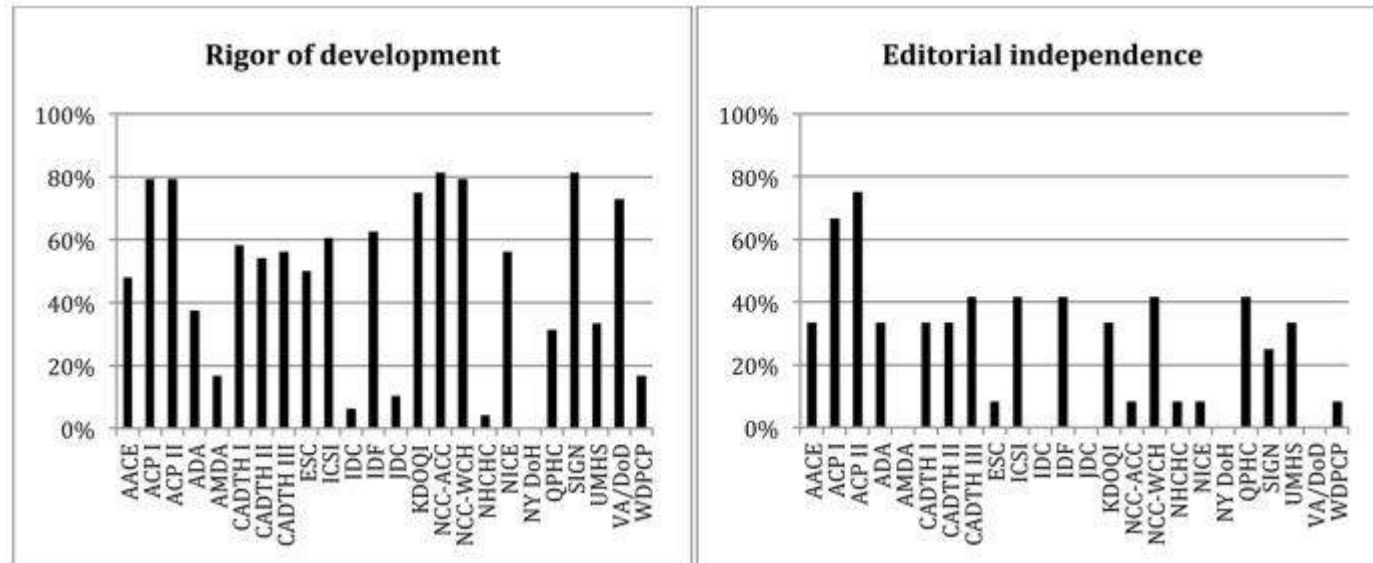
# ***Klinik Kılavuzların yapımında IOM standartları***

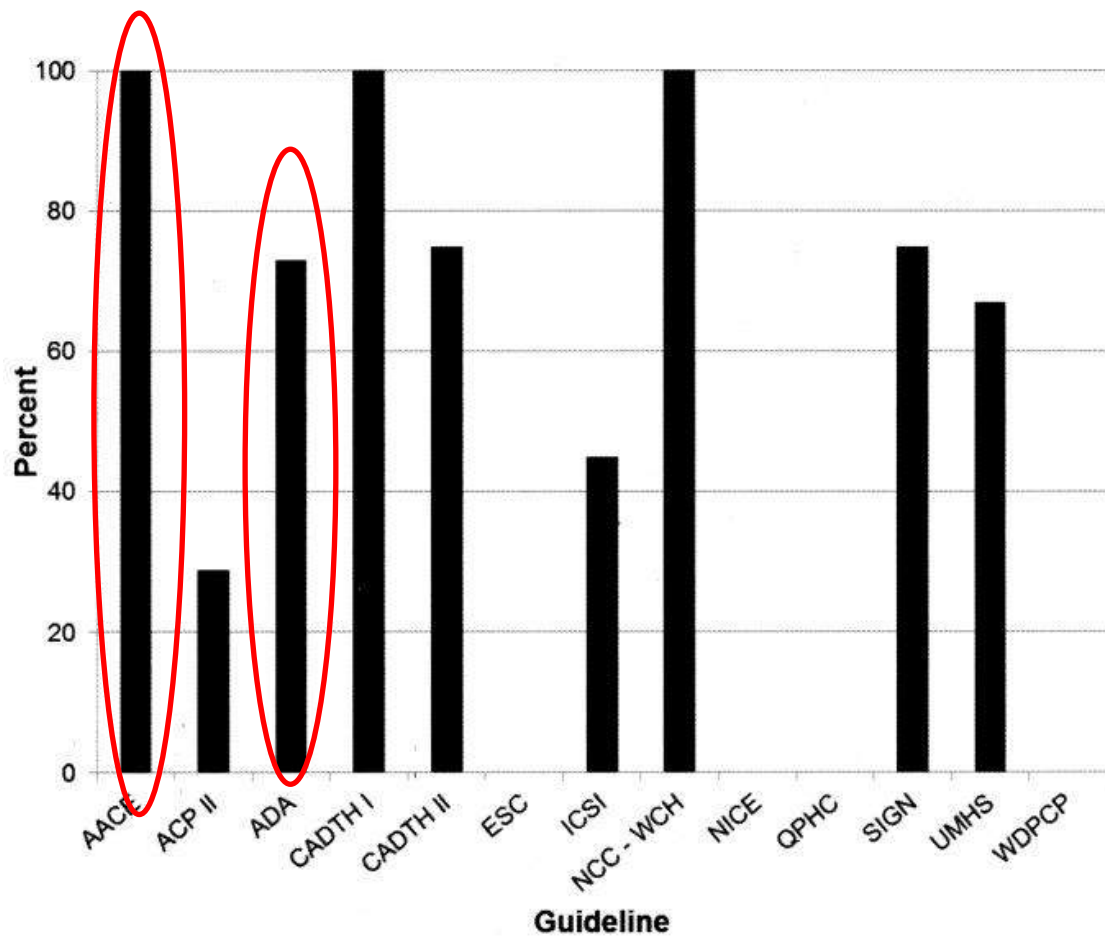
- **Kılavuz yapımı ve bütçesi için şeffaflık**
- **Grup kompozisyonu**
- **İlişkiler**
- **Sistemik derlemelerin metodolojik standardı**
- **Önerilerin gücünü gösteren kanıtlar**
- **Eksternal değerlendirme**
- **Update**

AGREE II Domain							
Clinical Practice Guideline	Scope and purpose	Stakeholder involvement	Rigor of development	Clarity and presentation	Applicability	Editorial independence	Overall assessment
AACE [35]	83%	39%	48%	83%	29%	33%	Recommend with modifications
ACP I [22]	94%	44%	79%	67%	33%	67%	Recommend
ACP II [23]	94%	44%	79%	94%	29%	75%	Recommend
ADA [36]	56%	50%	38%	67%	58%	33%	Recommend with modifications
AMDA [37]	44%	50%	17%	94%	38%	0%	Recommend with modifications
CADTH I [12]	78%	78%	58%	94%	42%	33%	Recommend
CADTH II [13]	61%	33%	54%	94%	21%	33%	Recommend
CADTH III [38]	67%	89%	56%	78%	33%	42%	Recommend
ESC [39]	67%	44%	50%	61%	29%	8%	Recommend with modifications
ICSI [19]	72%	44%	60%	78%	83%	42%	Recommend
IDC [40]	22%	22%	6%	72%	46%	0%	Would not recommend
IDF [41]	83%	44%	63%	89%	38%	42%	Recommend
JDC [42]	61%	50%	10%	72%	38%	0%	Would not recommend
KDOQI [43]	83%	56%	75%	89%	33%	33%	Recommend
NCC-ACC [14]	83%	72%	81%	78%	63%	8%	Recommend
NCC-WCH [15]	94%	94%	79%	89%	54%	42%	Recommend
NHCHC [21]	44%	44%	4%	72%	33%	8%	Would not recommend
NICE [44]	6%	28%	56%	72%	54%	8%	Recommend with modifications
NY DoH [20]	17%	6%	0%	78%	8%	0%	Would not recommend
QPHC [16]	83%	61%	31%	83%	79%	42%	Recommend
SIGN [17]	94%	94%	81%	83%	83%	25%	Recommend
UMHS [45]	56%	28%	33%	83%	21%	33%	Recommend with modifications
VA/DoD [18]	61%	89%	73%	83%	71%	0%	Recommend
WDPCP [46]	56%	50%	17%	83%	46%	8%	Recommend with modifications
Mean±; Range	64%; 6%–94%	52%; 6%–94%	48%; 0%–81%	81%; 61%–94%	43%; 21%–83%	26%; 0%–75%	

Glisemik kontrol için kullanılan rehberlerin kalite değerlendirilmesi

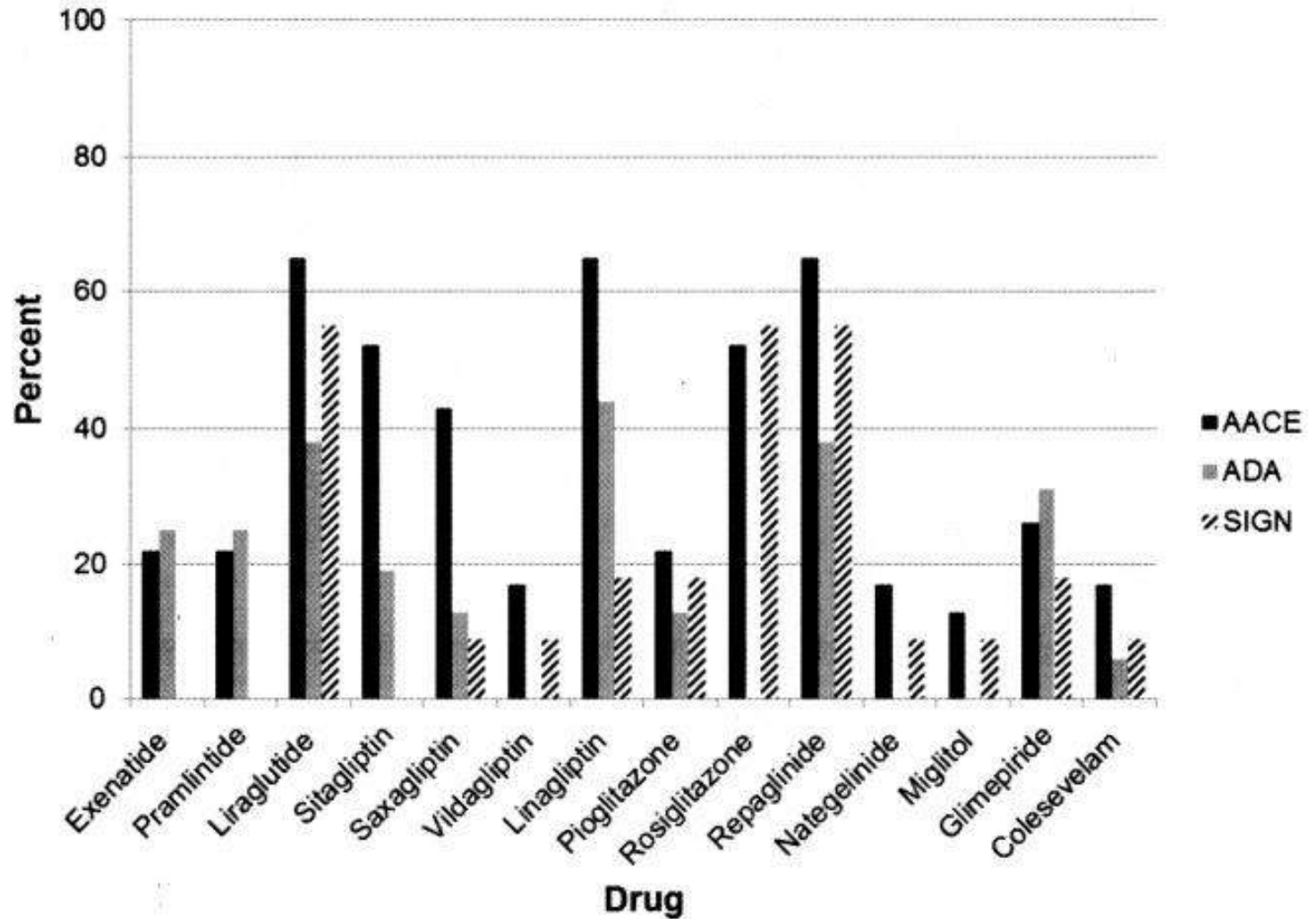
## Glisemik kontrol için kullanılan rehberlerin değerlendirilmesi





**Tavsiye edilen ilaçlarda finansal ilişkili rehber otörleri**

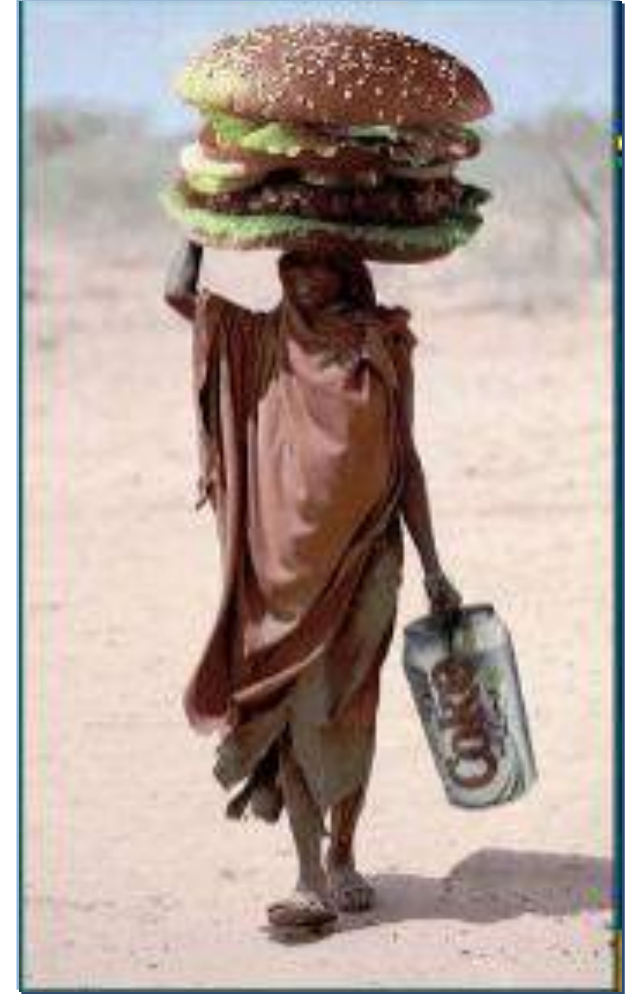




Üç seçilmiş kılavuz arasında spesifik ilaçlarda finansal ilişkiler

## ***Diyabet kılavuzuna göre tedavi nasıl olmalı ?***

- + Kanıta dayalı**
- + Kabul görmüş**
- + Klinik için uygun**
- + Klinik pratik içinde yer alabilmeli**
- + Detaylı risk bakımını vurgulayabilmeli**



# ***Diyabet eğitimi***

- **Diyabet hastalığının gidişi**
- **Beslenme eğitimi**
- **Fiziksel aktivite**
- **Tedavinin uygulanması**
- **Kan glukoz takibi**
- **Akut komplikasyonların önlenmesi, tanınması, ve tedavisi**
- **Kronik komplikasyonların önlenmesi, tanınması ve tedavisi**
- **Sağlıklı ve günlük yaşam için hedefler, Günlük yaşama psikososyal katılımı**
- **Gebelik öncesi ve süresince yapılması gerekenler**



# ***Diyabet için yaşam şekli düzenlemeleri***

## ***Tıbbi beslenme tedavisi***

- Kalori alımı ( harcanan kalori ile dengeli)
- Kilo kaybı
- Yemek ve ara öğünlerde alınan karbohidratın günlük düzenlenmesi
- Yemek ve ara öğünlerin zamanlanması
- Besinsel içerik
- Yüksek karbohidratlı diyet- *tekli doymamış yağ asitlerinden zengin diyet ( $\leq$  %50 kompleks CHO,  $\geq$  %30 tekli ve çoklu doymamış yağ) – düşük yağlı diyetler ( $<$  %30 yağ)*
- Doymuş ve trans yağ (hidrojene yağ) aterojen
- Glisemik indeks ve glisemik yük,
- Karbohidrat sayımı
- Kilo kaybı/idamesi
  - Başlangıç olarak %7-10 kayıp ve kilo kaybının



# ***Diyabet için yaşam şekli düzenlemeleri***

## **Fiziksel aktiviteyi artırmak**

- ❖ Haftanın çoğu günlerinde 30 dakika veya daha uzun süreli orta şiddette eksersiz – **veya haftada en az 150 dakika orta şiddette eksersiz**
- ❖ Obes kile vermesi gerekenlerde: haftanın çoğu günlerinde 60-90 dakika biraz daha ağır şiddette eksersiz

### ■ Eksersiz programları

- **Kişinin yaşına**
- **Komplikasyon varlığına**
- **Fiziki kapasitesine göre düzenlenmeli**

### • **Risk: Hipoglisemi**

- Eksersiz öncesi ek 10-15 gr karbohidrat :özellikle insulin kullananlarda
- Veya İlaçları düzenlemek



# ***Diyabet için yaşam şekli düzenlemeleri***

- **Prediyabetten diyabete gidiş riski azaltılabilir.**
- **Grup ve bireysel yöntemlerin etkin olduğu gösterilmişti**
- **Diğer kardiyovaskuler olayların bakımı ve takibi**
  - **Hipertansiyon**
  - **Hiperlipidemi**
  - **Fazla kiloluluk/obezite (özellikle aşırı abdominal yağlanma)**
- **Sigaranın kesilmesi**
  - **Özel merkezlerde danışmanlık yoluyla cesaretlendirme ve/veya farmakoterapi**



## Tip 2 Diyabet Tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	HbA1c de azalma	Avantaj	Yan etki	Maliyet
Metformin	1.0-2.0	Yeterli klinik deneyim,hipoglisemi az,lipid profilinde etkili, KVH az,kilo kaybı	GIS yan etki,laktik asidoz seyrek, kreatinin değeri önemli, vitamin B12 eksikliği	Ucuz
Sulfonilürea	1.0-1.5	Deneyim fazla	Hipoglisemi,kilo artışı, sekonder yetmezlik	Ucuz
Meglitinid	0.5-1.0	Kısa etkili,hepatik klirens, PP etki	Etkinlik düşük, hipoglisemi, kilo artışı	yüksek
TZD	0.5-1.4	Hipoglisemi seyrek, metformin ve SU göre daha uzun kullanım, lipid profilde düzelme	Ödem, kalp yetmezliği, kilo artışı, kırık riski, mesane kanseri ?, KVH riski?	yüksek
Acarbose	0.5-0.9	PP glisemi düşmesi, hipoglisemi seyrek, KVH riskinde azalma	Diare, flatulans	orta

## Tip 2 Diyabet Tedavisinde kullanılan ilaçlar

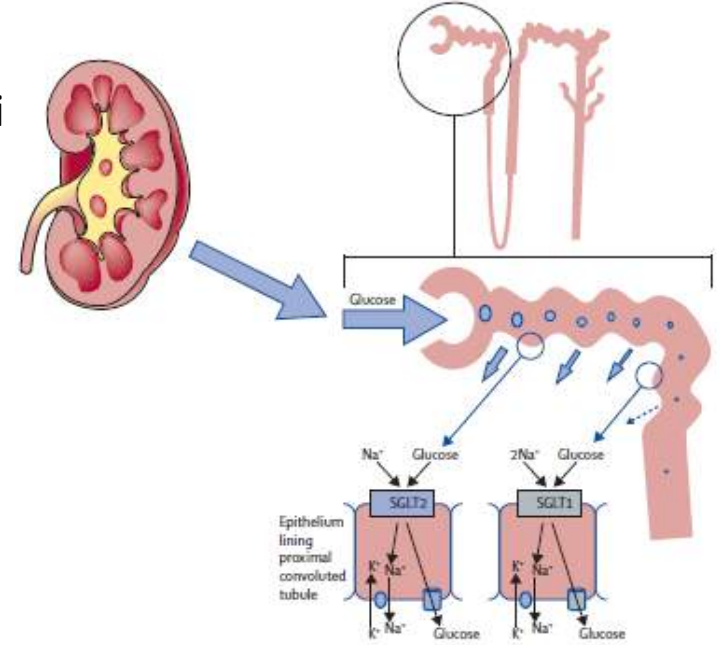
İlaç	HbA1c de azalma	Avantaj	Yan etki	Maliyet
Colesevelam	0.5	LDL düşürür, hipoglisemi çok seyrek	GIS yan etki, düşük etkinlik	Yüksek
Bromocriptine	0.5	Hipoglisemi seyrek, kilo kaybı, olası kalp koruyucu etki	Etkinlik düşük, GIS yan etki, rinit, yorgunluk-sadece hızlı salınan onaylı	yüksek
DPP-4 inhibitör	0.5-0.8	Hipoglisemi seyrek, yan etki az	GLP-1 Ra dan daha az etkin, pankreatit riski, uzun süreli güvenilirlik ?	
GLP-RA	0.5-1.5	Hipoglisemi seyrek, kilo kaybı,olası kalp koruma	Bulanti, kusma, tiroid hücre hiperplazis, tümörler ? (liraglutide ve haftalık ex.) uzun güvenilirlik ?	yüksek
Pramlintide	0.5-1.0	Kilo kaybı, PP glisemi kontrolü	Bulanti, kusma, insülinle birlikte orta sıklıkta hipoglisemi, uzun güvenilirlik ?	yüksek
İnsülin	1.0-2.5	Tüm hastalarda etkin	Hipoglisemi, kilo artışı	



# Yeni oral ilaçlar

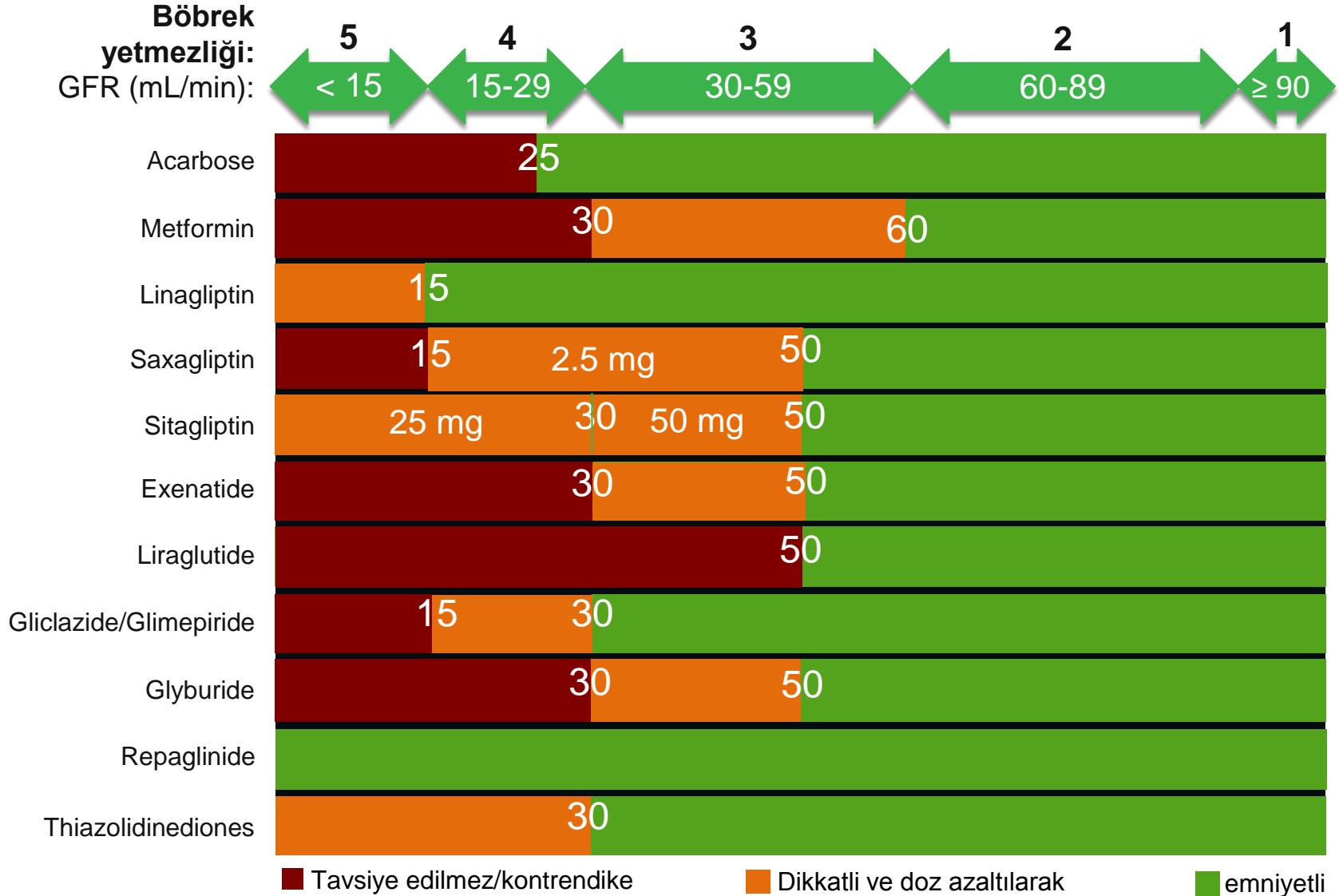
## Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri

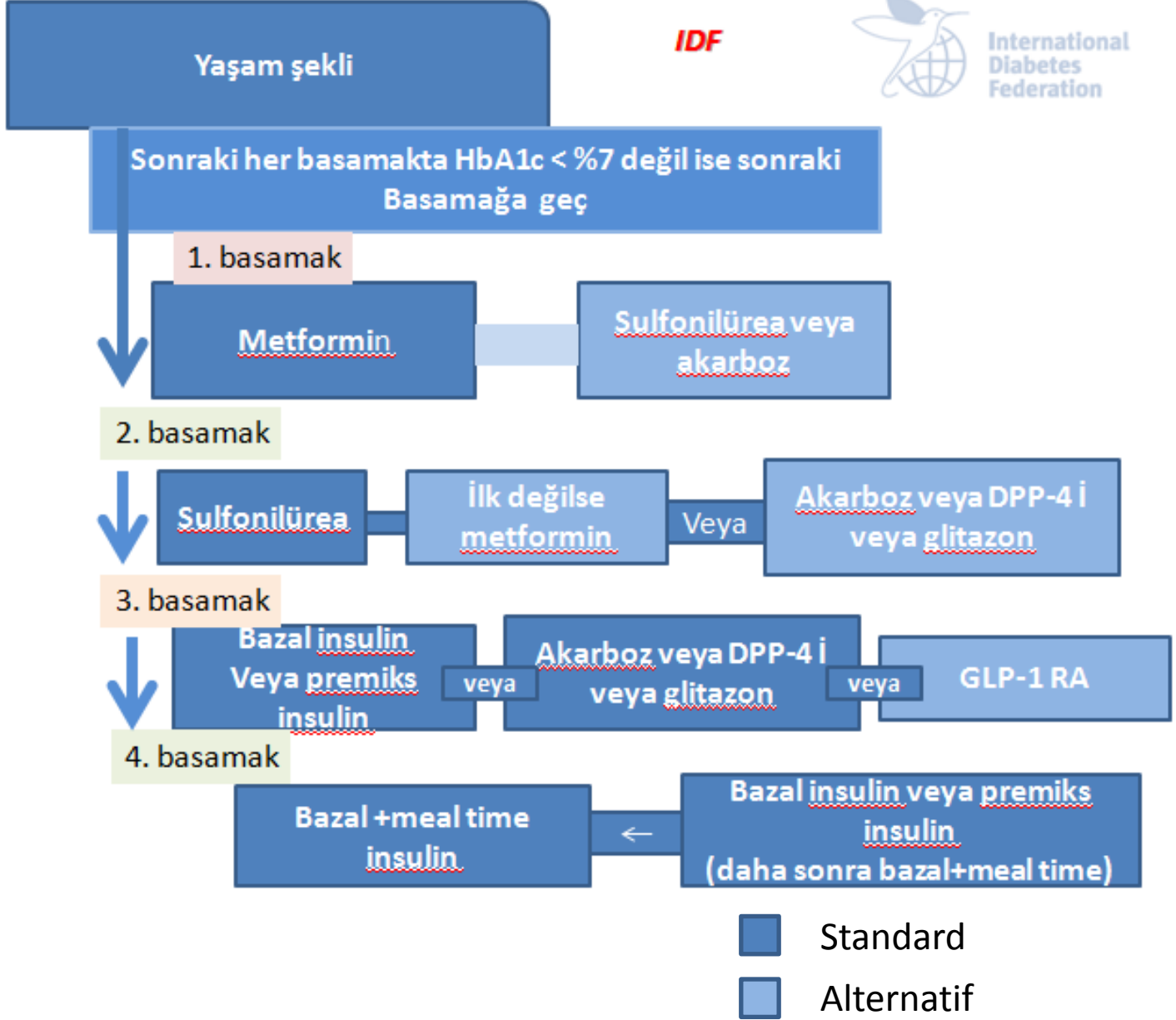
- Böbrekte glukoz reabsorbsiyonunu azaltarak kan glukozunu düşürürler.
  - HbA1c de orta derecede azalma ve kilo kaybı
  - Hipoglisemi seyrek
  - Böbrek fonksiyon takibi ve doz düzeltilmesi gerekir.
  - Hipotensiyon, hiperkalemi, genital mantar enfeksiyonu, üriner enfeksiyon , LDL kolesterol de artma



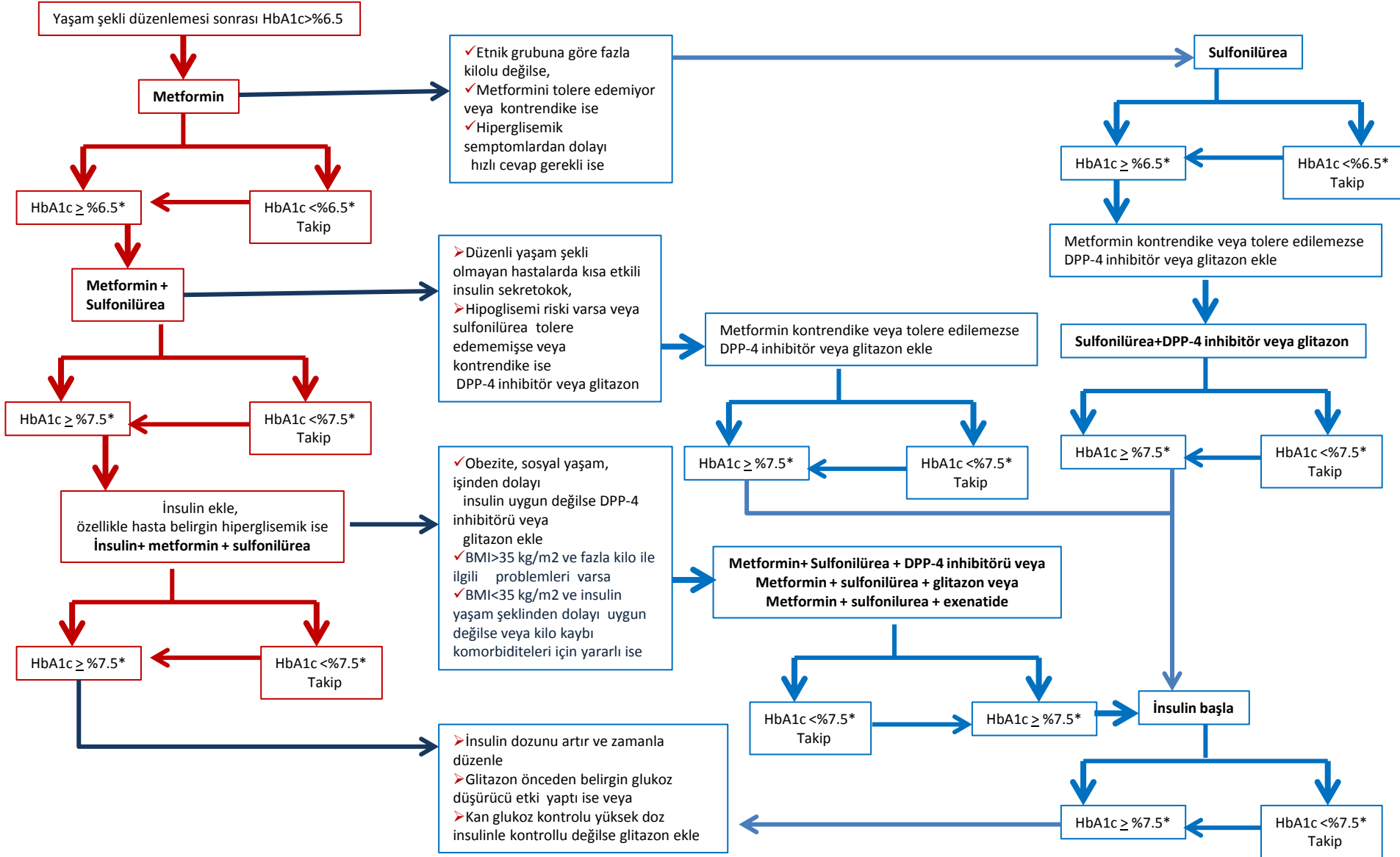
- **Canagliflozin (Invokana®)**
- **FDA onayı var**
- **Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Meksika, Brazilya**

# Anti hiperglisemik ilaçların renal fonksiyona göre kullanımı





# NICE tip 2 diabetes mellitus tedavi algoritmi



# ***Tip 2 diabetes mellitusta*** ***farmakoterapi***

- ✓ **Glisemiye esas alarak başlangıç tedavisini seç**
- ✓ **Metformin +/- diğerk bir ilaç başla**
- ✓ **Tedaviyi hastanın ve ilacın özelliklerine göre bireyselleştir**
- ✓ **Tanının 3-6 ayı içinde hedefe ulaş**

## TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANISI

Yaşam şekli düzenlenmesi (sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite ) +/- Metformin

A1C < %8.5

A1C ≥%8.5

Metabolik dekompanseyonlu  
hiperglisemi semptomları

Hedef sağlanmamış  
(2-3 ay)

Metformin başla  
ve artır

Acilen metformin başla  
Diğer antihiperglisemik ilaçla  
kombinasyon

insulin +/-  
Metformin  
başla

Glisemik hedef yetersiz

Hasta için en uygun ilacı ekle:

### Hasta özellikleri

Hiperglisemi derecesi  
Hipoglisemi riski  
Fazla kilo veya obezite  
Komorbiditeler(böbrek, kalp,karaciğer)  
Tedavi tercihlerini belirle ve uygula

### İlaç özellikleri

Glukozu etkin düşürmesi ve etki süresi  
Hipoglisemi yapma riski  
Kilo üzerinde etkileri  
Kontrendikasyonlar & yan etkiler  
Maliyet

DEVAM...

Y  
A  
Ş  
A  
M  
Ş  
E  
K  
L  
İ

2013

Devam...



## Kişiye uygun ek ilaç seçimi

İlaç	A1c düşme	Hipoglisemi	Ağırlık	Diğer
Acarbose	↓	seyrek	Nötr veya ↓	İyi pp kontrol GI yan etki
DPP-4 inhibitör	↓↓	Seyrek	Nötr - ↓	GI yan etki
GLP-1 RA	↓↓ - ↓↓↓	Seyrek	↓	
İnsulin	↓↓↓	sık	↑↑	Esnek rejimler
Meglitinide	↓↓	Evet	↑	Daha az Hipoglisemi
Sulfonilürea	↓↓	Evet	↑	Gliclazide ve glimepride ile daha az hipoglisemi
TZD	↓↓	Seyrek	↑↑	KKY,seyrek mesane kanseri,
Orlistat	↓	Yok	↓	GI yan etki

Glisemik hedefte değilse

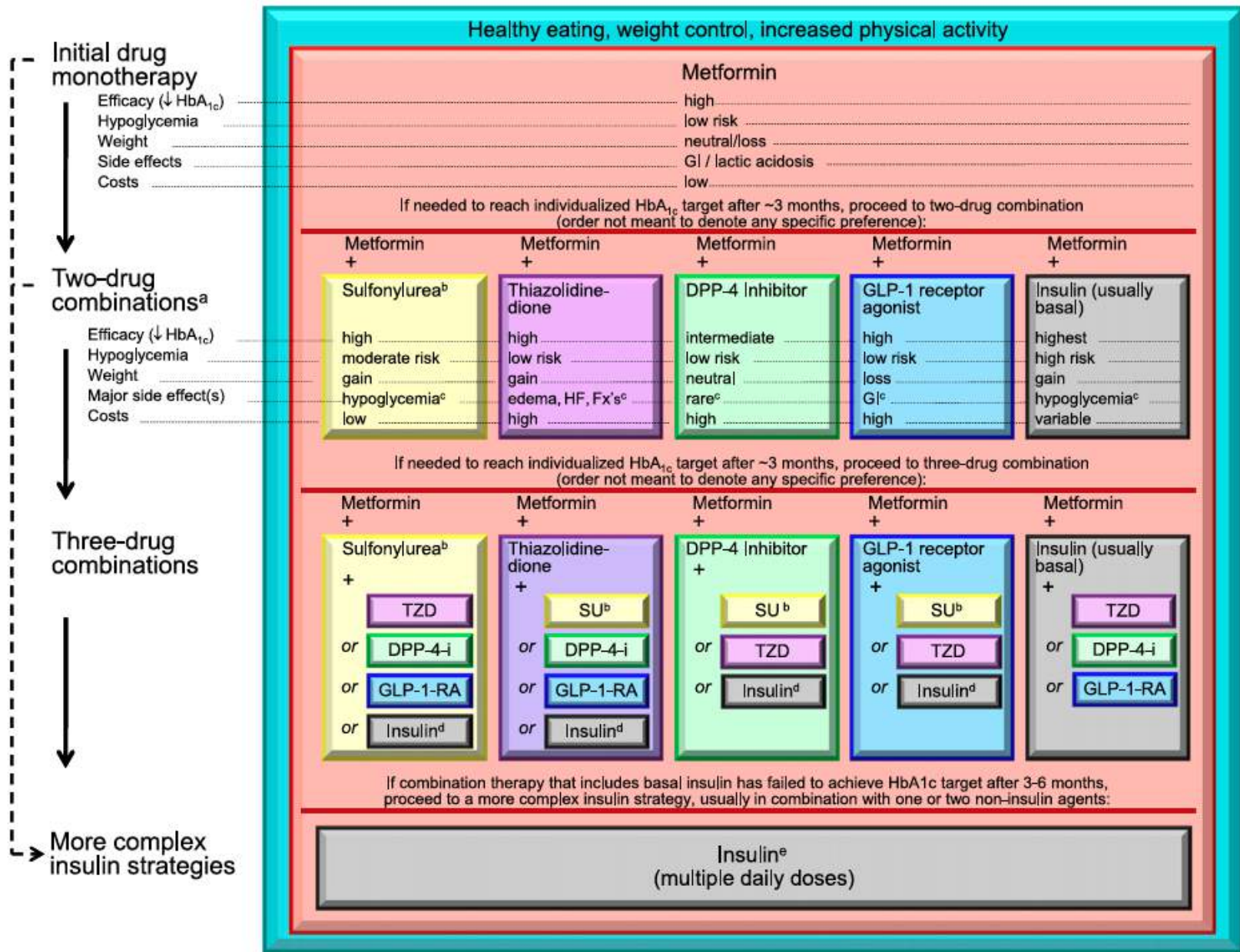
- Farklı sınıftan bir diğer ilaç ekle
- İnsulin tedavisi ekle ve düzenle



3-6 ay içinde HbA1c hedefini tutturmağa çalış

Y  
A  
Ş  
A  
M  
  
Ş  
E  
K  
L  
İ

2013





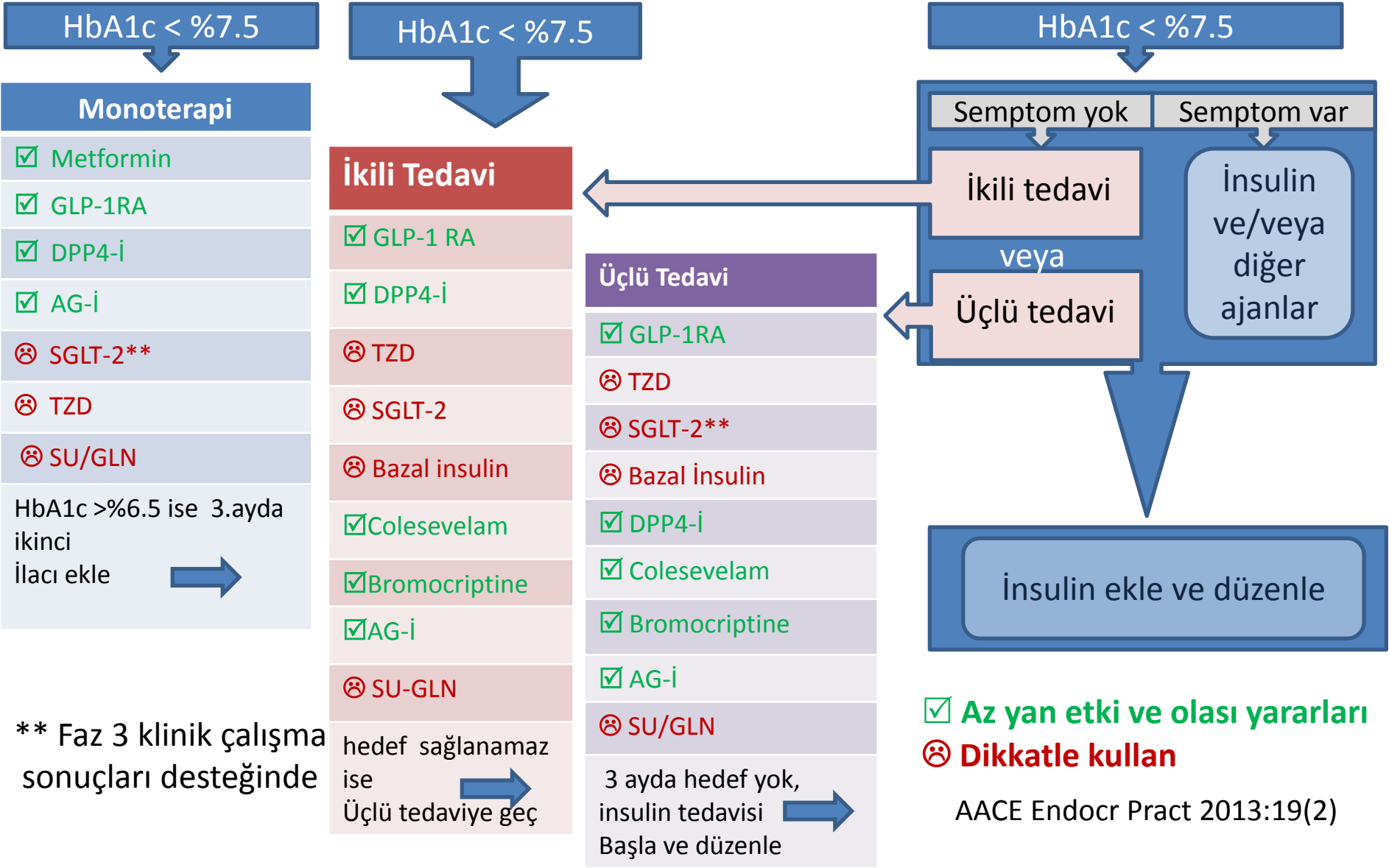
## ***ADA ek öneri***

- Kontrendike değil ve tolere edilebiliyorsa ilk basamakta metformin,
- Yeni tanı tip 2 diyabetik hasta, belirgin semptomları var ve/veya glukoz seviyesi veya HbA1c seviyesi yüksek ise ek ilaçla insulin veya insulin başla



# GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM


## YAŞAM ŞEKLİNİN DÜZENLENMESİ



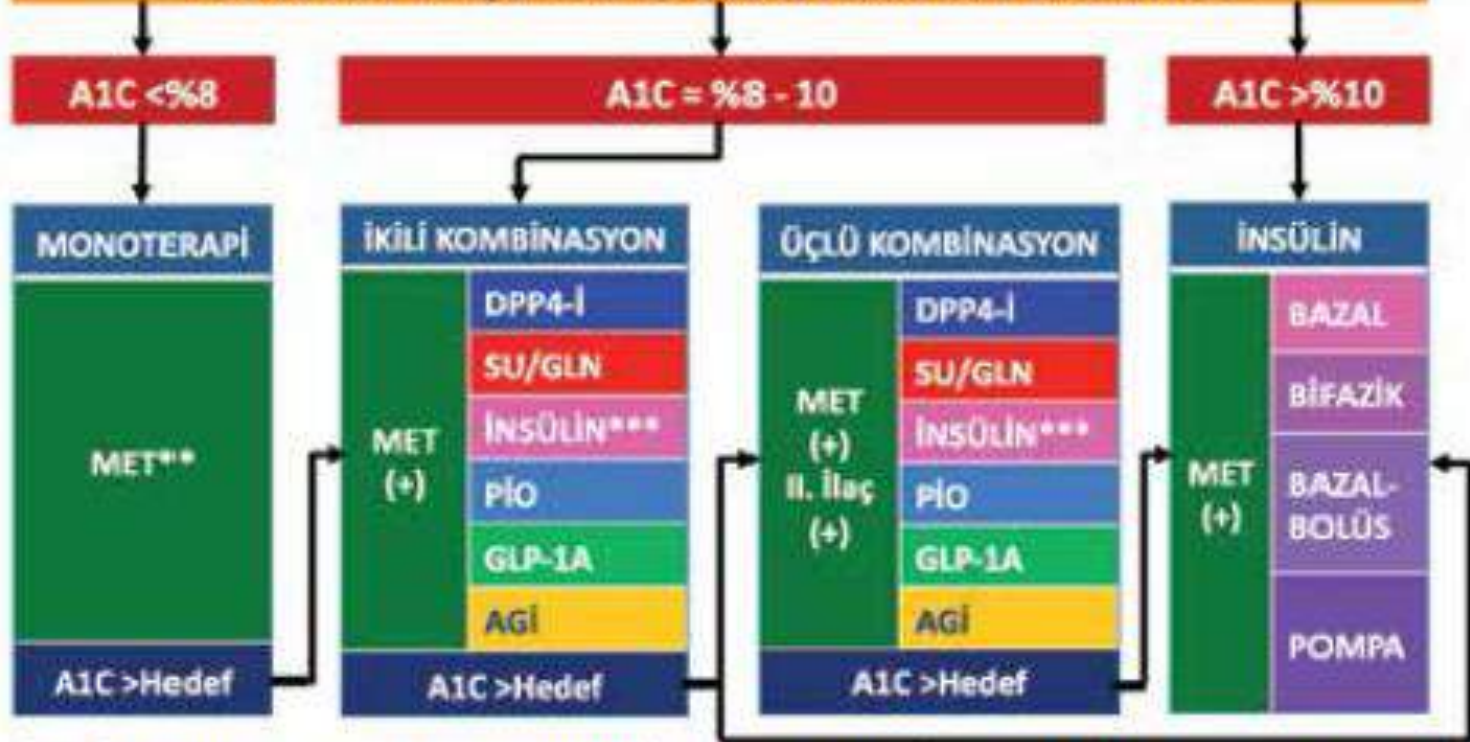
İlaç	Met	DPP4-İ	GLP-1 RA	TZDI	AGİ	COLSV L	BCR	SU/GLN	İns	SGLT2	Pram
Hipo	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Orta-ağır/hafif	Orta-ağır	Nötr	Nötr
Kilo	Hafif kayıp	Nötr	Kayıp	artış	Nötr	Nötr	Nötr	Artış	Artış	Kayıp	Kayıp
Böbrek /GU	Devre 3B,4,5 de kontrendike	Doz düzeltilmesi	CrCl<30 exenatide kontrendike	Sıvı retansiyonu kötüleşebilir	Nötr	Nötr	Nötr	Daha fazla hiporisk	Daha fazla hiporisk /sıvı retans.	İnfeksiyon	Nötr
GIS	orta	Nötr	orta	Nötr	orta	Hafif	orta	Nötr	Nötr	Nötr	orta
Kalp yetm	Nötr	Nötr	Nötr	Orta	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr
KAH	Yararlı	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Güvenilir	?	Nötr	Nötr	
Kemik	Nötr	Nötr	Nötr	Orta kayıp	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	Nötr	? Kayıp	Nötr

 Dikkatli kullan

 Yan etki olasılığı

 Az yan etki yararlı

**YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ (Sağlıklı beslenme, Fiziksel aktivite artışı, Kilo kontrolü)**  
**A1C HEDEFİ\* : Düşük riskli ise %6.5, Yüksek riskli ise BİREYSEL**



\*Tedavi değişikliği için A1C > %7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. \*\*Monoterapide MET tercih edilir, ancak MET kontrendike veya intoleransa varsa diğer oral anti-diyabetiklerden biri başlanabilir. \*\*\*Bazal insülin tercih edilmeli, gerekirse bifazik insülin de başlanabilir. (MET: Metformin, DPP4-I: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü).

## ***Diyabet ilaçlarının metabolik ve eşlik eden sorunlar üzerinde etkileri***

	MET	DPP4-I	GLP-1A	SU	GLN	PIO	AGI	INS
PPG	-	---	+/---	--	--	-	---	+/---
APG	--	-	-	--	-	--	N	+/---
KB	N / -	N	-	N	N	-	N	N
HL/DL	+/---	N	N	- / N	- / N	N / -	N / -	- / --
NAYKH	-	N	-	N	N	--	N	N
HIPOG	N	N	N	++	+	N	N	++ / +++
GİS YE	++	N	++	N	N	N	++	N
KBY	Orta II	Doz düşür	Orta II	Orta II	N	Hafif I	N	Doz ayar
KCY/LA	Ağır KE	N	N	Orta II	Orta II	Orta II	N	N
KKY/KVH	Ağır KE	N	N	Orta II	N	Ağır KE	N	N (+ PIO)
KİLO	N / -	N	--	+/+++	+	++	N	+/++
KIRIK	N	N	N	N	N	++	N	N
İLAÇ ETK	N	N	N	++	++	N	N	N
MALİYET	---	++	+++	---	+	++	+	-

MET: Metformin, DPP4-I: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 agonistleri, SU: Sülfonilüreler, GLN: Sünlidler, PIO: Pioglitazon, AGI: Alfa glukozidaz inhibitörleri, INS: İnsülinler, PPG: Postprandiyel plazma glukoz, APG: Açlık plazma glukoz, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DL: Dislipidemi, NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, HIPOG: Hipoglisemi, GİS YE: Gastrointestinal sistem yan etkileri, KB: Kan basıncı, KBY: Kronik böbrek yetersizliği, KCY: Karaciğer yetersizliği, LA: Laktik asidoz, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KİLO: Kiloya etki, KIRIK: Kırık riski, İLAÇ ETK: İlaç etkileşimi.

-: Hafif, +: Orta, ++: Ciddi derecede artırır/maliyet düşük; ++: Hafif, +++: Ciddi derecede artırır/maliyet yüksek; N: Nötr, I: Dikkat, II: Çok dikkat, KE: Kontrendike.

# ***Kılavuzların öneri farklılıkları***

	<b>AACE/ACE</b>	<b>ADA/EASD</b>	<b>TEMĐ</b>
Tedavi takip araları	3 ay	3-6 ay	3-6 ay
İlaca spesifik öneri	Daha güçlü	Daha az	Güçlü
SU önceliđi	Daha düşük	Tedavide ilk sıra	İkinci sırada
TZD önceliđi	Daha düşük	İkinci sıra	Dördüncü sırada
SGLT-2 önceliđi	Listede	Listede yok	Listede yok
İnkretin baz tedavi	GLP-1 RA tercih İkili üçlü tedavi ve monoterapi	İkili,üçlü tedavide GLP-1 RA dördüncü, DPP-4 inh üçüncü	DPP-4 inh İkili,üçlü kombinasyonda ilk, GLP-RA beşinci
İnsulin analogları	tercih	Daha az hipoglisemi, ve glisemik deđişkenlik	Tercih
İkili başlangıcı	HbA1c %7-6-9	HbA1c>%9	HbA1c %8-10
İnsulin	HbA1c>%9	HbA1c>%10	HbA1c>%10

# İnsulinler

İnsulin Tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	Humulin R Actrapid HM	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin Lispro insülin Aspart insülin	Apidra Humalog NovoRapid	15dk	30-90 dk	3-5 st
Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	Humulin N İnsulatard HM	1-3 st	8st	12-16 st
Uzun etkili (bazal analog)	Glargin Detemir	Lantus Levemir	1 st	Piksiz	20-26 st
Hazır karışım analog (lispro+NPL)	%25 lispro + %75 lispro protamin	Humalog Mix 25	10-15 dk	değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (aspart+NPA)	%30 insülin aspart + %70 aspart protamin	NovoMix 30	10-15 dk	değişken	10-16 st



# İNSULİN EKLEMELERİ VE DÜZENLEMELERİ İÇİN ALGORİTMA

## Bazal insülin (uzun etkili) başla

HbA1c < %8

Günlük doz  
0.1-0.2 U/kg

HbA1c > %8

Günlük doz  
0.2-0.3 U/kg

Glisemik hedefe ulaşıncağa dek 2-3 günde bir titrasyon

Fiks rejim: Günlük dozu 2 u artır

Ayarlanabilen rejim:

- FBG>180 mg/dl: 4 u ekle
- FBG140-180 mg/dl 2 u ekle
- FBG 110-139 1 u ekle

Hipoglisemide:

- BG<70 mg/dl %10-20 azalt
- BG<40 mg/dl: %20-40 azalt

Bazal insülin başladıktan sonra SU azaltılması veya kesilmesi

Glisemik hedefler:

- HbA1c < %7, açlık ve yemek öncesi glukoz < 110 mg/dl
- Hastanın yaşına, diyabet süresine, komorbiditelere, diyabet komplikasyonlarına ve hipoglisemi riskine göre modifiye edilmeli

## İnsülin dozunu düzenle (Prandial kontrol)

GLP-1 RA veya  
DPP4-İ ekle

Prandial insülin ekle

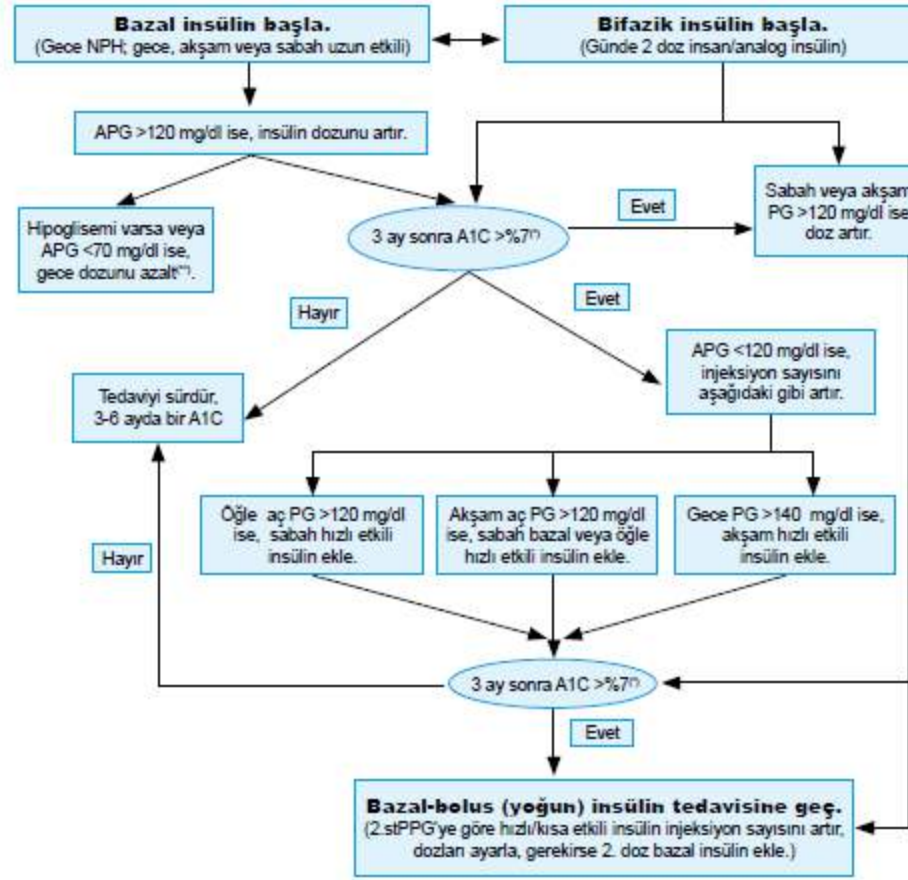
Günlük doz: 0.3-0.5 u/kg  
%50 bazal analog  
%50 prandial analog  
NPH-regüler insülin-  
premik insülin daha az tercih

Glisemik kontrol  
Hedefte değil

Glisemik hedef için 2-3 günde bir titrasyon  
Bazal dozu:

- Fiks rejim: 2 u artır
- Ayarlanabilen rejim:
  - FBG>180 mg/dl: 4 u ekle
  - FBG140-180 mg/dl : 2 u ekle
  - FBG 110-139 mg/dl : 1 u ekle
- 2. st pp veya sonraki yemek öncesi >180 mg/dl ise prandial dozu %10 artır.
- Premiks: açlık ve premeal BG>180 mg/dl ise günlük doz %10 artır.
- Sabah açlık hipoglisemisi bazali azalt
- Gece hipoglisemisi: bazal ve akşam premeal azalt
- Yemek arası hipoglisemilerde önceki premeal hızlı etkiliyi azalt





<sup>†)</sup>Gerektiğinde A1C hedefi bireye göre belirlenmelidir.

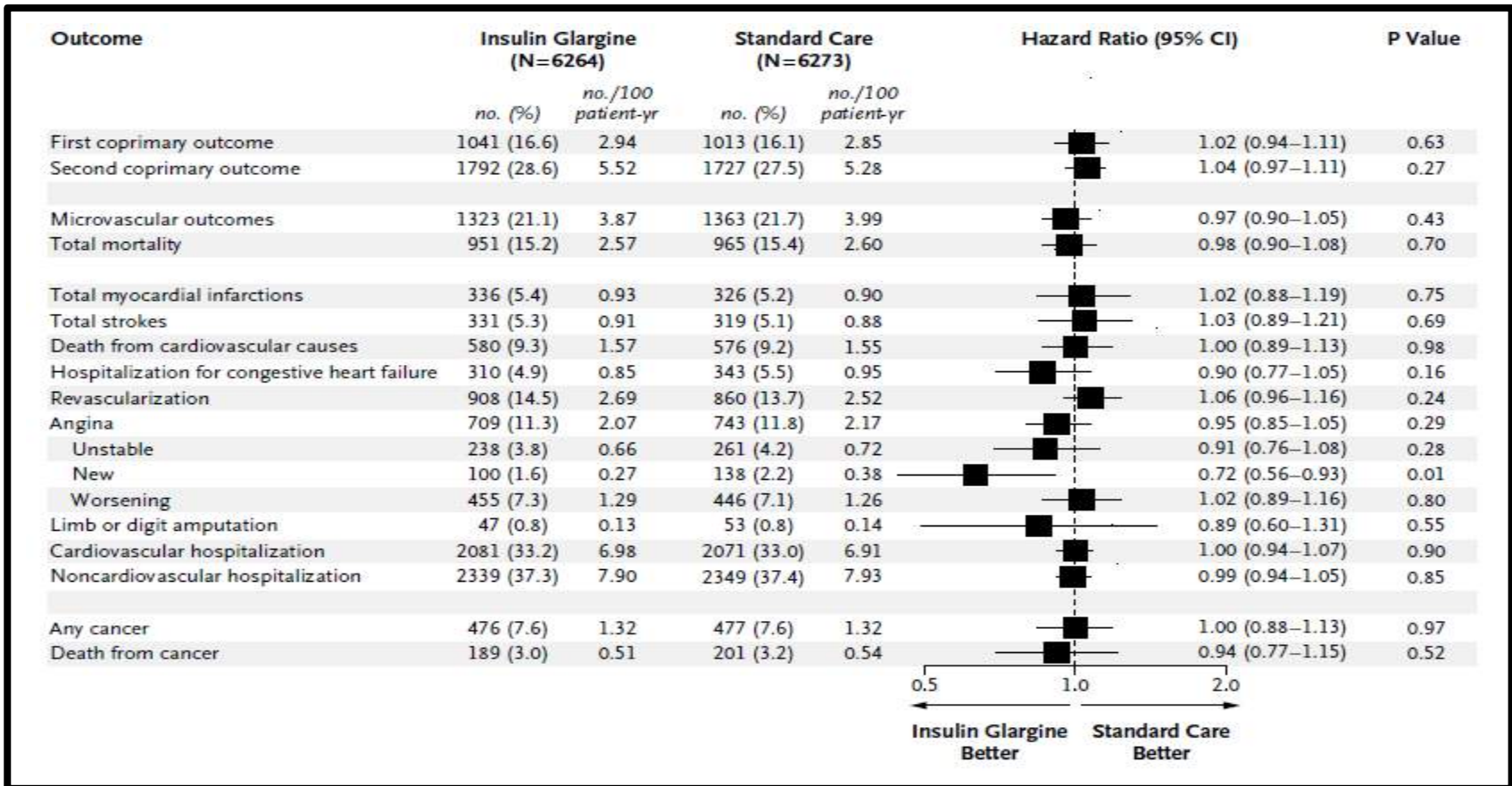
<sup>\*)</sup>Koroner sorunu olan, demanslı veya yaşlı hastalarda APG <100 mg/dl ise gece/akşam insülin dozu azaltılmalıdır.

## Tip 2 diyabette insülin tedavisi



# Tip 2 diyabette erken insulin kullanılımı

Prediyabetik veya tip 2 diyabetli (n12 537 hasta ) da bazal insulinin gidişler üzerindeki etkileri)



# ***Oral tedaviye bifazik, prandial veya bazal insulin eklenmesi***

	Bifazik (n:235)	Prandial (n:238)	Bazal (n:234)	p
HbA1c değışme	-1.3 $\pm$ 1.1	-1.4 $\pm$ 1.0	-0.8 $\pm$ 1.0	<0.001*
Hba1c<%7	%41.7	48.7	27.8	<0.001*
Hipoglisemi	%91.9	%96.2	%73.9	<0.001*
Ağırlık	+4.7 $\pm$ 4.0	+5.7 $\pm$ 4.6	+1.9 $\pm$ 4.2	<0.001*
HDL	+0.4 $\pm$ 5.0	2.3 $\pm$ 4.3	0.8 $\pm$ 4.6	<0.002**
LDL	-8 $\pm$ 23	+0 $\pm$ 23	-4 $\pm$ 23	0.16

\* Gruplar ikili karşılaştırıldığında fark anlamlı, \*\* Bifazik-bazalde fark yok

HbA1c %7-10 arası 708 hasta. Metformin+Su tedavisine ek olarak. 1 yıllık takip

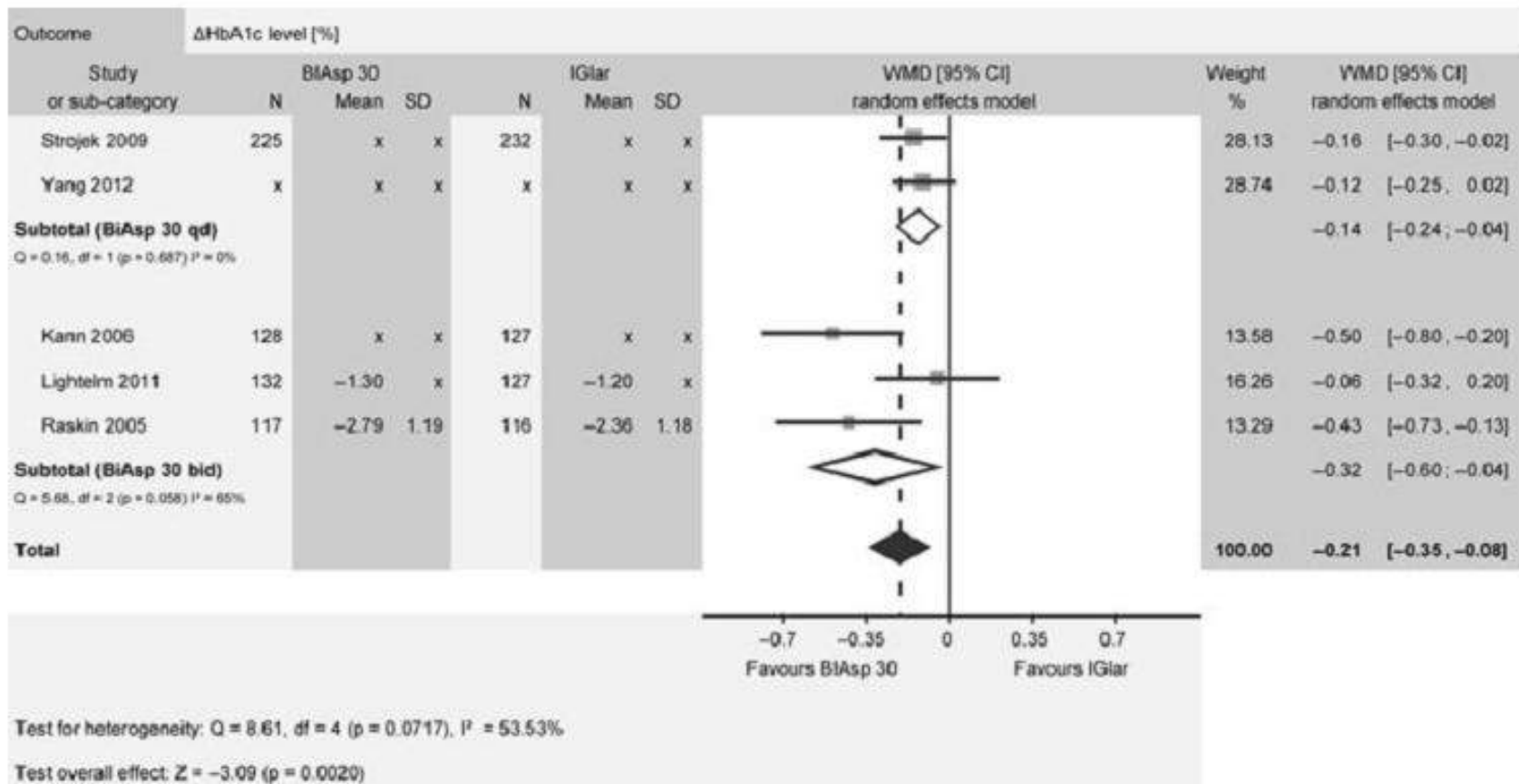
## Bazal & premiks insulin kullanımı

**Table 1** Characteristics of included studies

Study	Treatment arm (no. of injections per day)	No. of patients	OADs	Age (years)	Male (%)	Baseline HbA1c (%)	Baseline FPG (mg/dl)	Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Baseline weight (kg)	Follow up (weeks)	Jadad score
Kann (19)	BIAsp (2)	128	MET	61.5 (9.3)	54	9.1 (1.4)	N/A	30.2 (4.7)	85.4 (15.5)	26	2/5
	IGlar (1)	127	GLIM	61.0 (8.9)	49						
Ligthelm (23)	BIAsp (2)	137	MET ± TZD	51.9 (10.2)	55	9.0 (1.1)	178.8 (64.6)	33.8 (5.7)	98.0 (20.6)	24	3/5
	IGlar (1)	143	MET + ISs ± TZD	53.5 (10.6)	59		177.7 (61.5)				
Raskin (20)	BIAsp (2)	117	MET + TZD	52.6 (10.6)	53	9.7 (1.4)	N/A	31.5 (5.4)	90.3 (18.9)	28	2/5
	IGlar (1)	116		52.3 (9.8)	56						
Strojek (21)	BIAsp (1)	231	MET + GLIM	55.9 (9.7)	47	8.5 (1.1)	N/A	29.1 (4.5)	NR	26	3/5
	IGlar (1)	238		56.1 (10.0)	41						
Yang (22)	BIAsp (1) IGlar (1)	521	MET + GLIM	56.3 (9.6)	NR	8.2 (0.9)	N/A	25.7 (3.4)	NR	24	1/5

OAD, oral antidiabetic drugs; FPG, fasting plasma glucose; BIAsp, biphasic insulin aspart; IGlar, insulin glargine; GLIM, gliclazide; MET, metformin; TZD, thiazolidinedione; ISs, insulin secretagogues; N/A, not available.

Meta analiz. 5 çalışma, 1758 hasta takip 24-28 hafta



# ***Oral tedaviye bifazik, prandial veya bazal insulin eklenmesi***

	Bifazik (n:235)	Prandial (n:238)	Bazal (n:234)	p
HbA1c değışme	-1.3 $\pm$ 1.1	-1.4 $\pm$ 1.0	-0.8 $\pm$ 1.0	<0.001*
Hba1c<%7	%41.7	48.7	27.8	<0.001*
Hipoglisemi	%91.9	%96.2	%73.9	<0.001*
Ağırlık	+4.7 $\pm$ 4.0	+5.7 $\pm$ 4.6	+1.9 $\pm$ 4.2	<0.001*
HDL	+0.4 $\pm$ 5.0	2.3 $\pm$ 4.3	0.8 $\pm$ 4.6	<0.002**
LDL	-8 $\pm$ 23	+0 $\pm$ 23	-4 $\pm$ 23	0.16

\* Gruplar ikili karşılaştırıldığında fark anlamlı, \*\* Bifazik-bazalde fark yok

HbA1c %7-10 arası 708 hasta. Metformin+Su tedavisine ek olarak. 1 yıllık takip

# Bazal-bolus & premiks insulin kullanımı

	Bazal – plus (n:157)	Bifazik (n:153)	p
HbA1c deęişme	-1.31 <sub>±</sub> 1.19	-0.80 <sub>±</sub> 1.01	0.0001
Hba1c<%7	%46.6	27.9	0.004
Hipoglisemi	%75.8	%73.9	0.5641
Ağırlık	+3.6 <sub>±</sub> 4.0	+2.2 <sub>±</sub> 4.5	<0.0001

52 haftalık çok merkezli - Metformin alan ve almayan hastalarda)

# ***SCii endikasyonları***



- **Gebe tip 2 diyabetik**
- **Glukoz düzeylerinde günler içinde belirgin deęişiklik göstermesi**
- **Çoklu insulin rejimleri ile glisemik hedefin sağlanamadığı, pompa kullanma yeteneğinde olan hastalar**
- **Yaşam şekli nedeniyle insulin rejiminde esneklik gerektiren hastalar**
- **Yüksek doz insulin gereksinimi olan hastalar**

ADA. V. Diabetes Care. Diabetes Care 2014;37(suppl 1):S34

TEMĐ diyabet kılavuzu-2013



# ***Bariatrik cerrahi***

- BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> ve tip 2 diyabeti olan hastalarda cerrahi yapılabilir.
- Cerrahiden sonra, yaşam boyu destek ve takip gereklidir.
- BMI  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> olan tip 2 diyabetik hastalarda cerrahi için yeterince kanıt yoktur.
- İyi planlanmış, optimal tıbbi /yaşam şekli tedavisi alan hastalarla randomize kontrollü çalışmalarda uzun süreli yararı gösterilmelidir.

# *Hedeflere yönelik tedavi*

- ✚ A1C <7: Daha az mikrovasküler komplikasyon (göz, sinir, böbrek) sağlar.
- ✚ Daha az glisemik değişkenlik: Daha az makrovasküler komplikasyon (Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı)
- ✚ Hastalık başlangıcından itibaren hastanın tedavisinde hedefleri tutturmak yararlıdır.
- ✚ Hastalık ileri evrelerinde kötü glisemik kontrol hikayesi olan hastada sıkı glisemik kontrolün yararı azdır hatta zararlı olabilir.

# ***Başarılı diyabet tedavisi***

- + Bireyselleştirilmiş glisemik hedefe güvenli bir şekilde ulaşılması
- + HbA1c'nin 3 ayda bir monitörize edilmesi ve 6 ayda hedef HbA1c'ye ulaşmanın hedeflenmesi
- + Glisemi yanında tüm kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimi
- + Patofizyolojiye yönelik tedavi
- + Birbirini tamamlayıcı etki mekanizmasına sahip ajanların kombinasyonu
- + Multidisipliner takım yaklaşımı, hasta eğitimi ve sorumluluk paylaşımı gerektirir.

Küçük hanımlar, küçük beyler... Sizler hepiniz, geleceğin bir gülü,  
yıldızı, bir bahtının aydınlığısınız. Memleketi asil aydınlığa gark  
edecek sizsiniz. Kendinizin ne kadar önemli,  
kıymetli olduğunuzu düşünerek ona göre çalışınız.  
Sizlerden çok şeyler bekliyoruz; kızlar, çocuklar!  
M. Kemal Atatürk (Bursa, 1922)

*Hep neşe ile doluyor insan!*

**23 Nisan**

ULUSAL EGEMENLİK VE ÇOCUK BAYRAMI

**Teşekkürler**