

# Diyabette Akılcı İlaç Kullanımı



**ULUSAL DİYABET KONGRESİ 2015**

**Doç.Dr. Kamile GÜL**  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma BD

# AKILCI İLAÇ KULLANIMI

- Akılcı İlaç Kullanımı tanımı ilk defa 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmıştır.
- Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre;
  - ✓ **uygun ilacı,**
  - ✓ **uygun süre ve dozda,**
  - ✓ **en düşük fiyata ve**
  - ✓ **kolayca sağlayabilmeleri** olarak tanımlanmaktadır.

Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organiz  
WHO/CONRAD/WP/RI, (25-29.12.1985).



# ÜLKEMİZDE

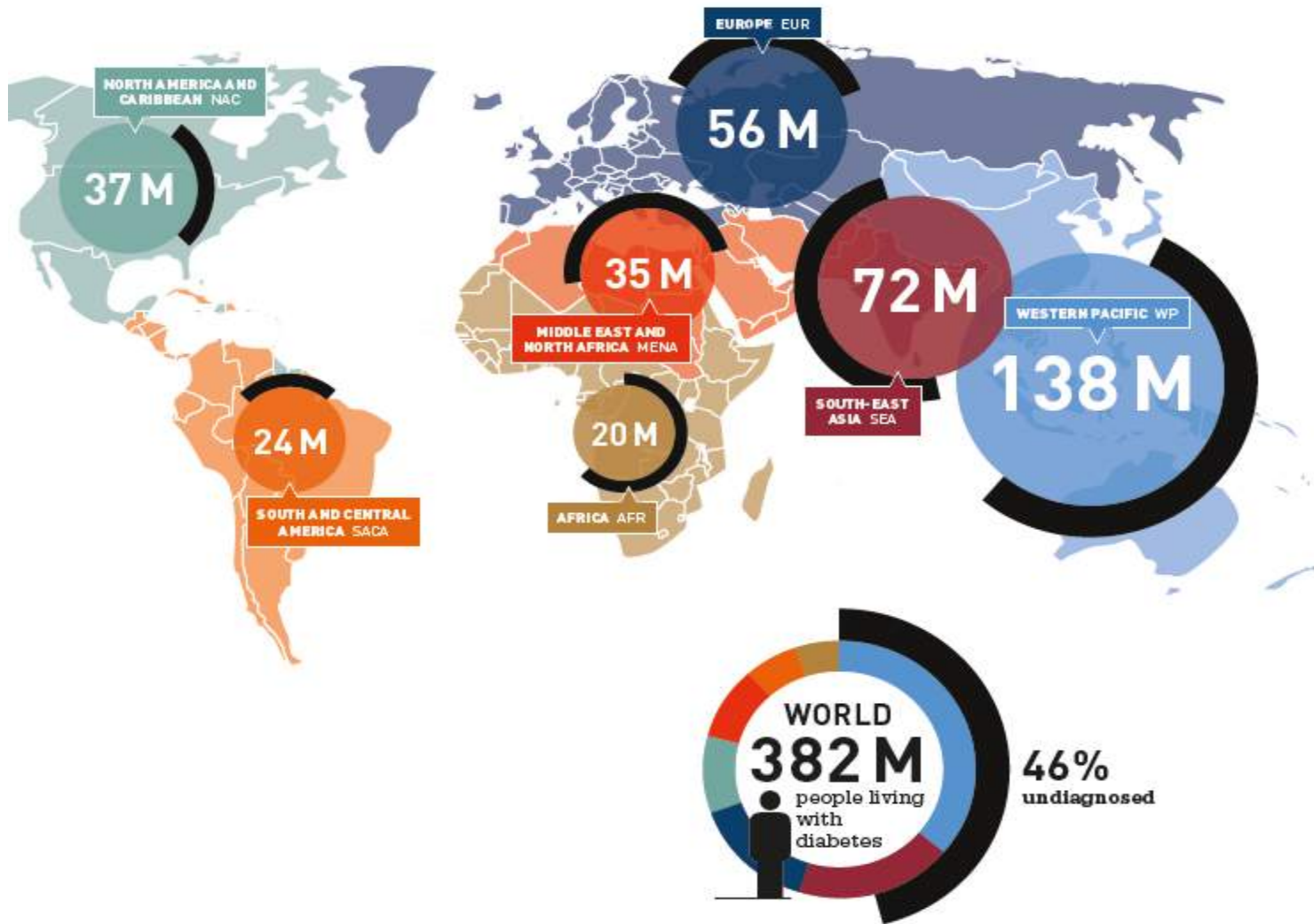
- 12 Ekim 2010 tarihinde Bakan Oluru ile,  
Akılcı İlaç Kullanımı Birimi kurulmuştur.
- 19 Mart 2012 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde Akılcı İlaç Kullanımı, İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Dairesi kurulmuştur.

# UYGUN OLMAYAN İLAÇ KULLANIMI ŞEKİLLERİ

- Çoklu ilaç kullanımı
- İlaçların gereksiz ve aşırı kullanımı
- Klinik rehberlere uyumsuz tedavi seçimi
- Piyasaya yeni çıkan ilaçların uygunsuz tercihi
- Uygunsuz kişisel tedavilere başvurulması
- Bilinçsiz gıda takviyesi kullanımı
- İlaç etkileşimlerinin ihmal edilmesi

# IDF\_2013

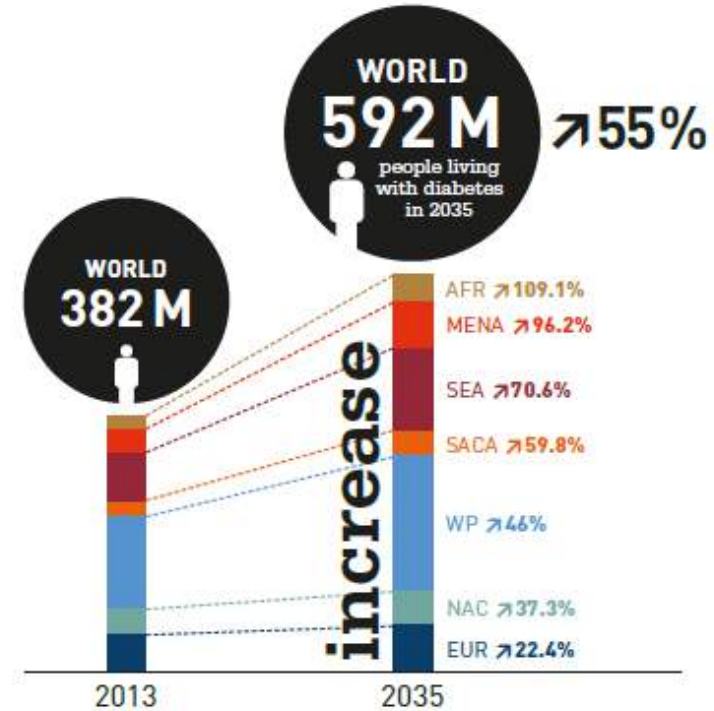
Number of people with diabetes by IDF Region, 2013



# IDF DIABETES ATLAS

Sixth edition

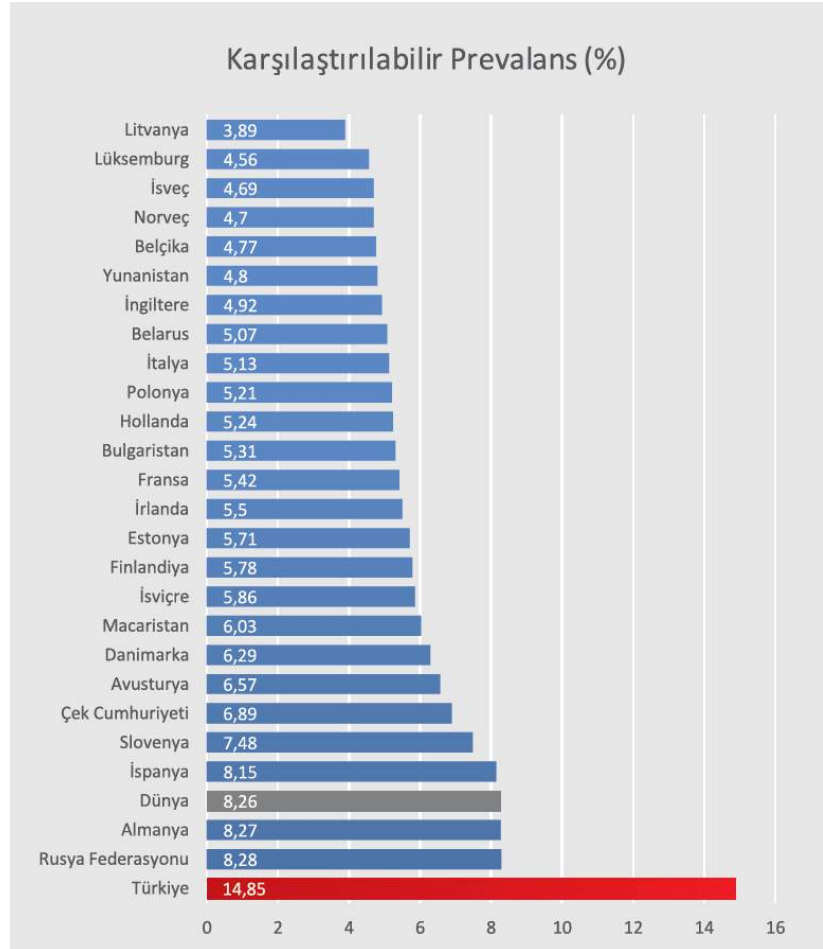
- Erişkinlerin %8.3'ü diyabet
- Diyabetiklerin çoğunluğu 40 - 59 yaş
- % 80'i düşük – orta gelirli ülkelerde
- 2013'de 5.1 milyon kişi diyabet nedeniyle öldü ( Her 6 dk 1 kişi )
- Maliyeti yaklaşık 548 milyar dolar– Tüm yetişkin sağlık harcamalarının %11



# TURDEP-II Çalışması Genel Sonuçları

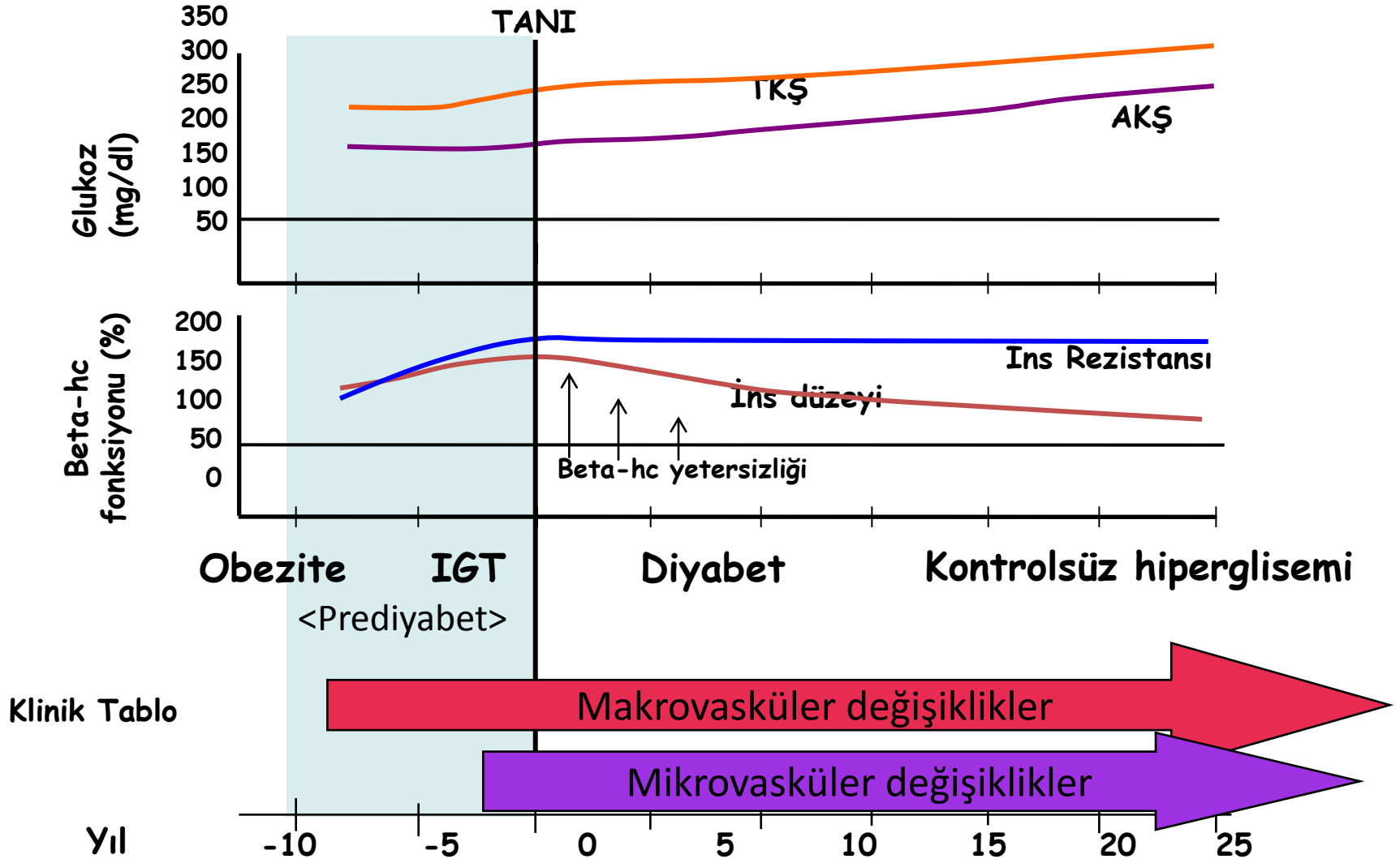
Türkiye Genel Görünüm	Oran (%)	Kişi Sayısı
Türkiye'de 20 Yaş Üzeri Nüfus	65.4	47.467.350
Diyabet <b>7.2 den (1997) %90 artışla</b>	13.7	6.503.027
Bilinen Diyabet	7.5	3.547.401
Yeni Diyabet	6.2	2.955.626
Prediyabet	28.7	13.812.899
<b>Diyabet + Prediyabet</b>	<b>42.4</b>	<b>20.315.926</b>
Obezite	31.2	15.237.019
Fazla Kilolu	37.5	17.088.246
<b>Obezite + Fazla Kilolu</b>	<b>68.7</b>	<b>32.325.265</b>
Hipertansiyon	25.6	12.578.848

# Avrupa Ülkelerinde Karşılaştırılabilir Diyabet Prevalansı Oranları (IDF Altıncı Diyabet Atlası 2013'den modifiye edilerek hazırlanmıştır)

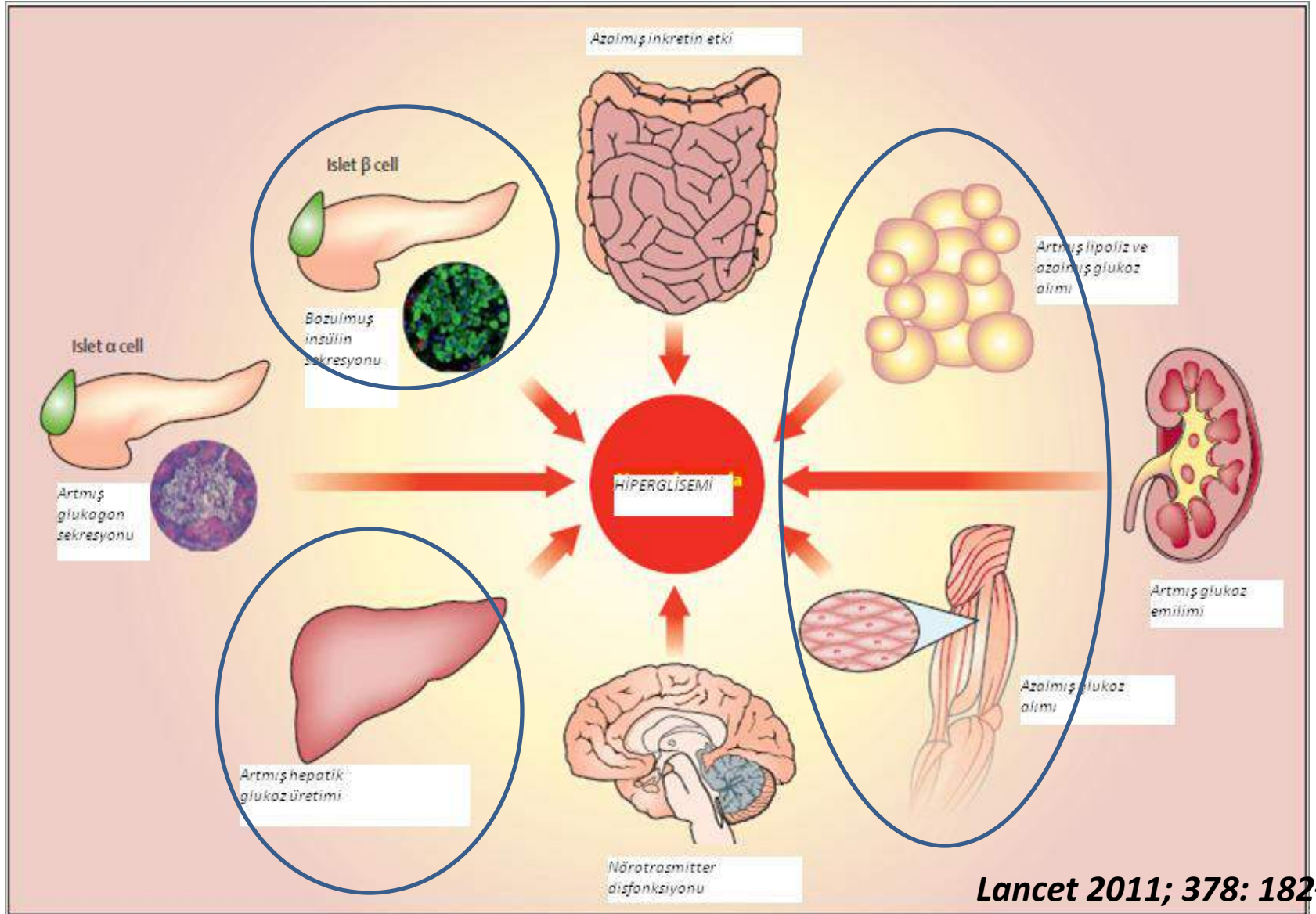




# Tip 2 Diyabette Doğal Seyir

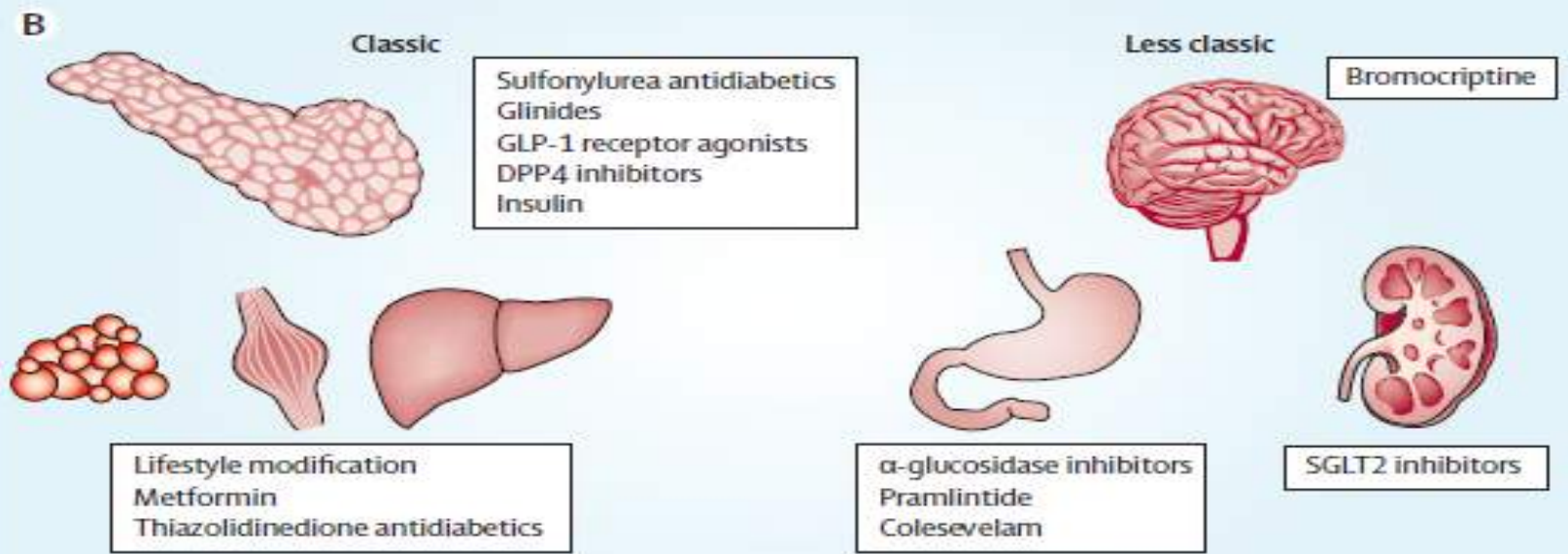
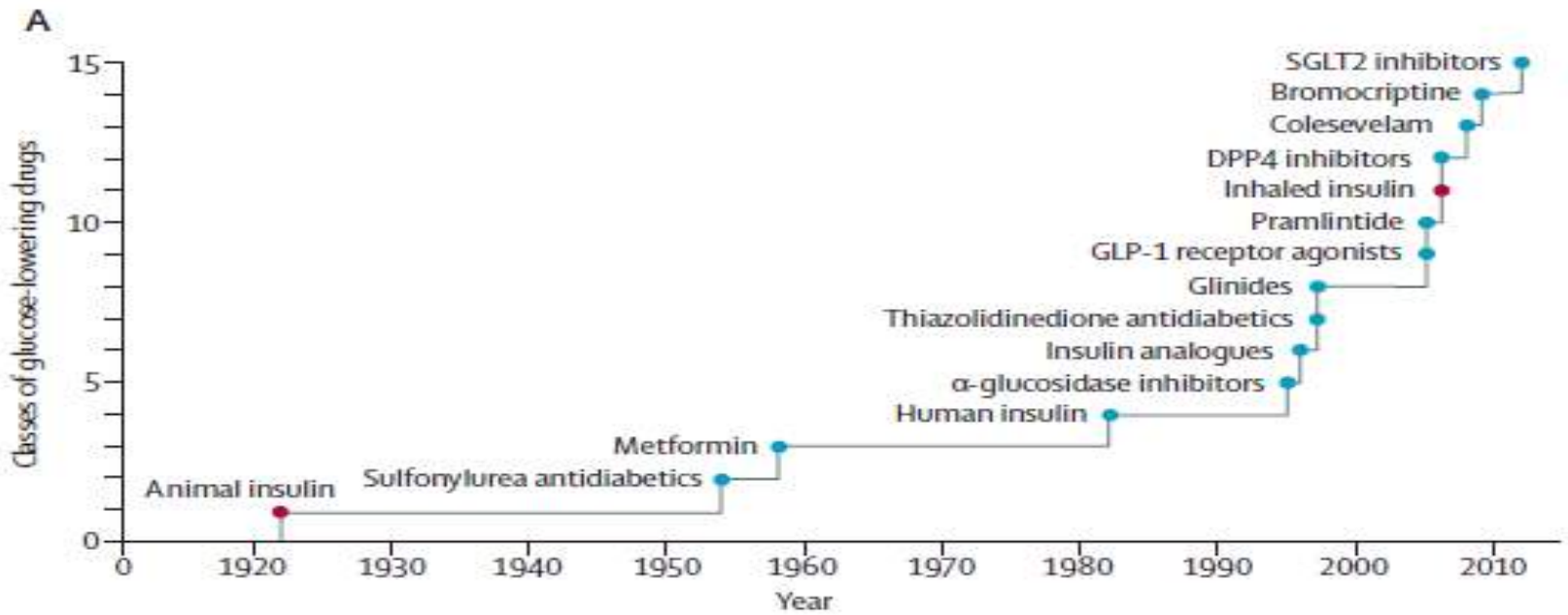


# Tip-2 DM patofizyoloji (Uğursuz sekizli)

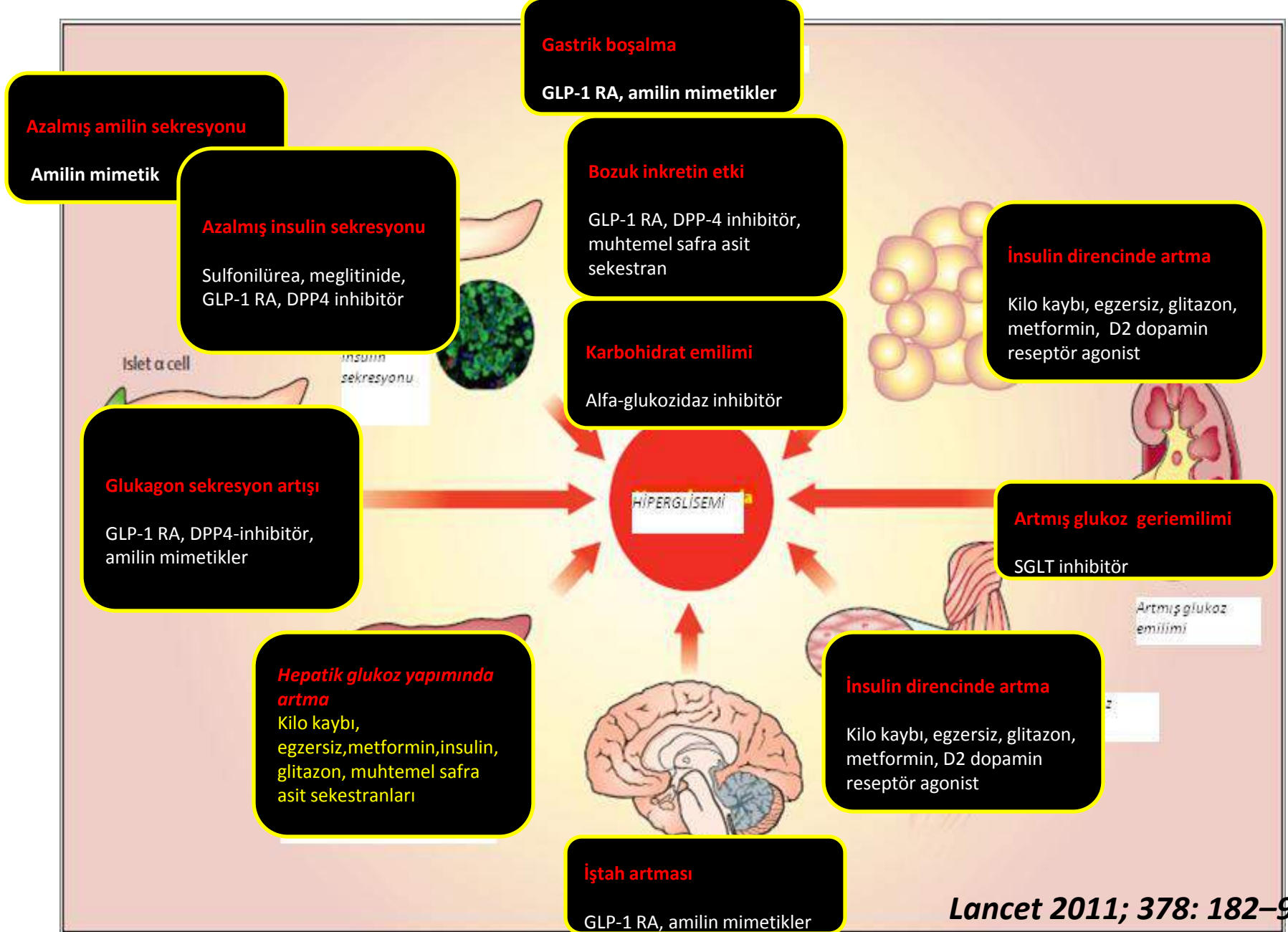


# Tip 2 DM tedavi amacı

- Diyabetik semptom ve bulgularını düzeltmek
- Hastalık progresyonunu yavaşlatmak
- Mikro-Makrovasküler komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi
- Yan etki ve zararlı etkilerin olmaması
- Yaşam kalitesini iyileştirmek
- Yaşam süresini uzatmak
- Hasta uyumu ve memnuniyeti sağlamak



# Tip-2 DM patofizyoloji (Uğursuz sekizli)

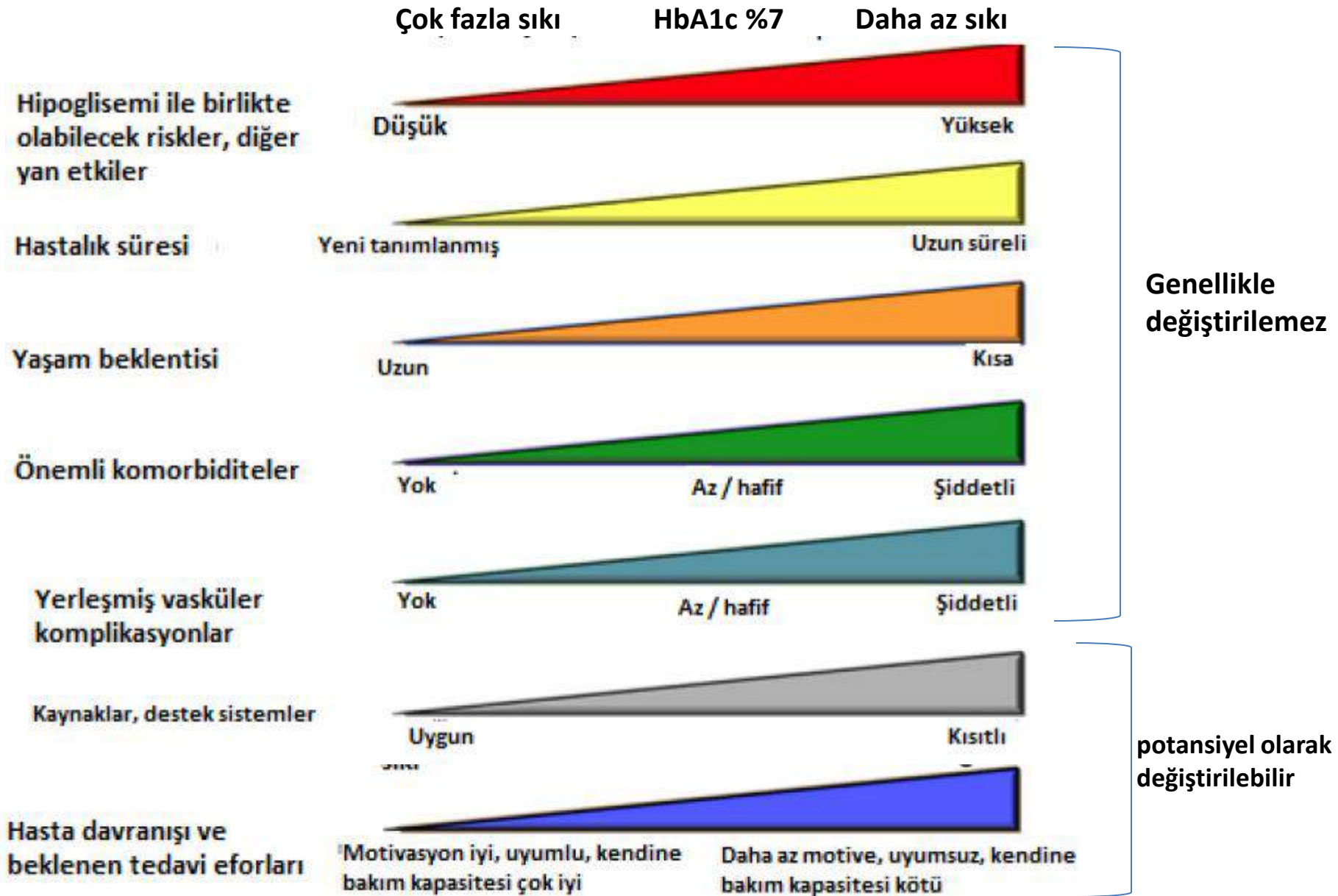


# DM 'de AİK İlkeleri

- Doğru tanı
- Tedavi hedeflerini belirle (hastalık yok hasta var)
- Hedefe ulaştıracak kişisel tedavi-kişisel ilacı seç
- Sonuçları izle
- Olumsuz sonuçlarda basamakları gözden geçir



# Hiperglisemi bakımına yaklaşım



(ADA /EASD 2015)

## Glisemik Hedefler

- **HbA1c < 7.0%** (ortalama PG ~150-160 mg/dl)
- Pre-prandiyal kapiller PG 80-130 mg/dl
- Post-prandiyal kapiller PG <180 mg/dl

## Kişiselleştirmek şarttır

- ✓ **Daha sıkı hedefler (<6.5%)**
- ✓ genç, sağlıklı, yaşam beklentisi uzun, hastalık süresi kısa, KVH yok)
- ✓ **Daha gevşek hedefler (<8.0%+)**
- ✓ yaşlı, hastalık süresi uzun, yaşam beklentisi sınırlı,
- ✓ ilerlemiş mikro-makrovasküler komplikasyon,
- ✓ komorbiditesi olan, hipoglisemiye yatkın

□ Hipoglisemiden kaçınılması

(ADA 2015 )



# Bir antidiyabetik ilaçtan beklenenler

- **Etkinlik ve etkinliğin sürdürülebilmesi:**
  - ✓ HbA1c
  - ✓ Beta hücre rezervini koruyucu
- **Güvenlik ve tolerabilite** : kontrendikasyon, advers olay, ilaç etkileşim
- **Uygunluk** : böbrek hastalığı, KC hastalığı, özel gruplar
- **Maliyeti uygun**

# A1C'yi %0.9 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları

## Tip 2 diyabet (UKPDS)

Diyabete bağlı sonuçlar %12

*Tüm nedenlere bağlı mortalite %6*

*Miyokard infarktüsü riski %16*

Mikrovasküler kompl. riski %25

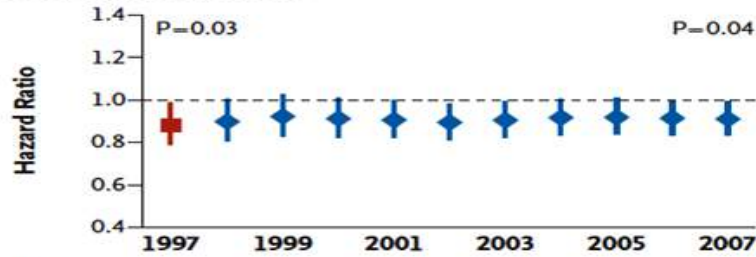
Retinopati %21

Albuminuri %34

UKPDS Group. Lancet 1998;352:837.

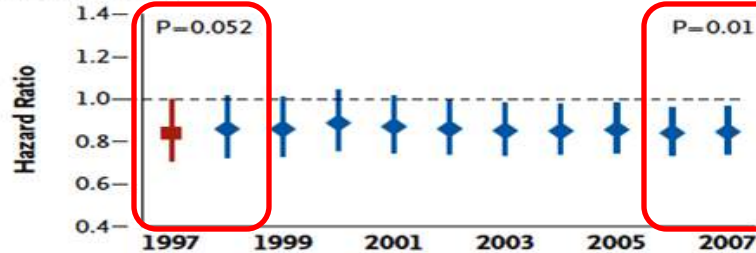
# UKPDS-10 yıllık takip sonucu

## A Any Diabetes-Related End Point



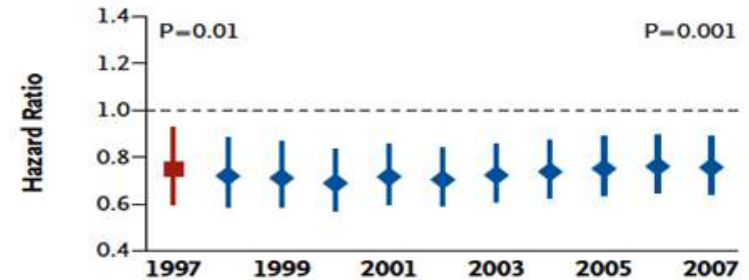
No. of Events	1997	1999	2001	2003	2005	2007
Conventional therapy	438	498	571	620	651	686
Sulfonylurea-insulin	963	1151	1292	1409	1505	1571

## C Myocardial Infarction



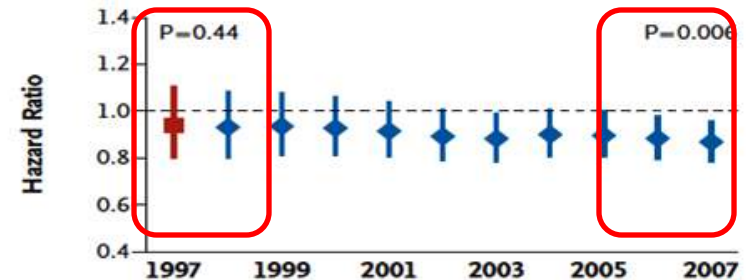
No. of Events	1997	1999	2001	2003	2005	2007
Conventional therapy	186	212	239	271	296	319
Sulfonylurea-insulin	387	450	513	573	636	678

## E Microvascular Disease



No. of Events	1997	1999	2001	2003	2005	2007
Conventional therapy	121	155	187	205	212	222
Sulfonylurea-insulin	225	277	338	378	406	429

## G Death from Any Cause



No. of Events	1997	1999	2001	2003	2005	2007
Conventional therapy	213	267	330	400	460	537
Sulfonylurea-insulin	489	610	737	868	1028	1163

# Etkinlik ve etkinliğin sürdürülebilmesi

## Ortalama HbA1c'de azalma

>%2  
% 1- %2  
%0.5-%1  
<%0.5

## Etkinlik kategorisi

çok yüksek  
yüksek  
orta  
düşük

# Monoterapide antidiyabetik ilaçların etkinliği

	APG 'de azalma	A1C 'de azalma
Yaşam tarzı değişikliği	40-60 mg/dl	%1.0-2.0
Metformin	50 mg/dl	%1.5
İnsülinler	50-80 mg/dl	%1.5-2.5
Sulfonylürler	40-60 mg/dl	%1.0-2.0
Glinidler	30 mg/dl	%1.0-1.5 <sup>†</sup>
Tiazolidindionlar	25-55 mg/dl	%0.5-1.4
Alfa glukozidaz inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-0.7
Eksanatid/Liraglutid	20-30 mg/dl	%1.0-1.5
DPP-4 inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-1.0

**SGLT-2 inhibitörleri % 0,5-1 HbA1c**

<sup>†</sup>Repaglinid Nateglinidten daha etkilidir.

OAD: oral antidiyabetik, APG: Açlık plazma glukoz, A1C: Hemoglobin A<sub>1c</sub>

Kaynak: 1. Feld S. Endocr Pract. 2002;8(Suppl. 1):41-82; 2. Nathan DM et al. Diabetes Care 2006;29:1963-72.

# Bir antidiyabetik ilaçtan beklenenler

## ➤ **Etkinlik ve etkinliğin sürdürülebilmesi:**

✓ HbA1c

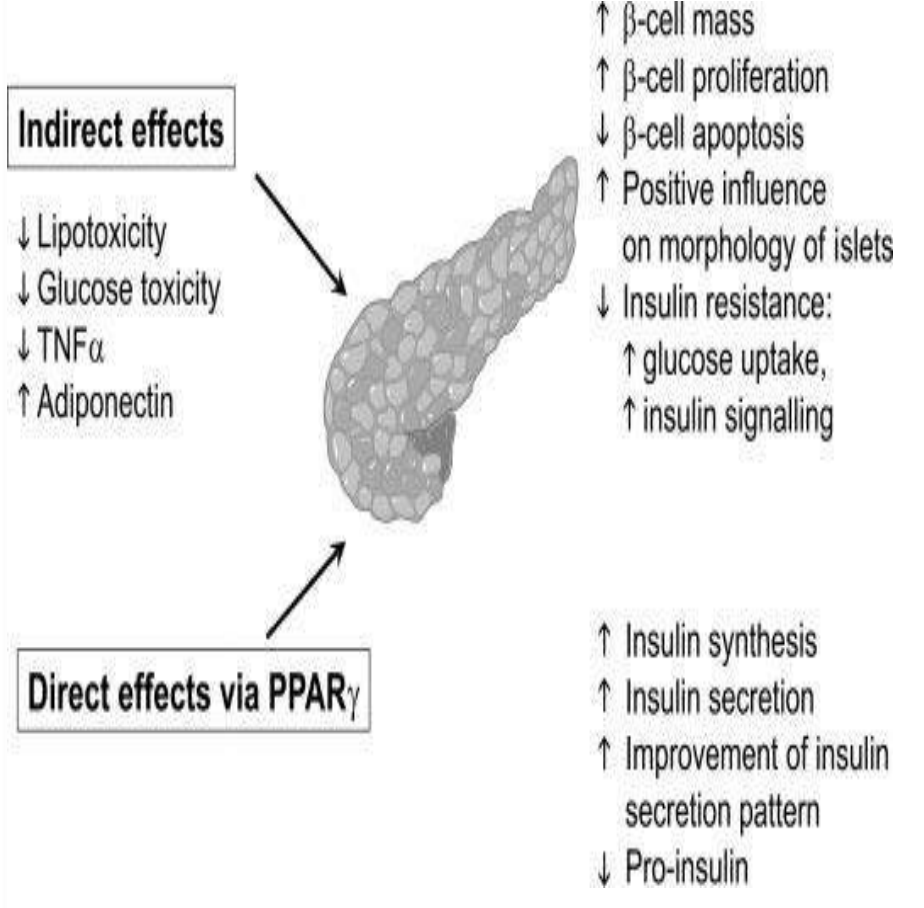
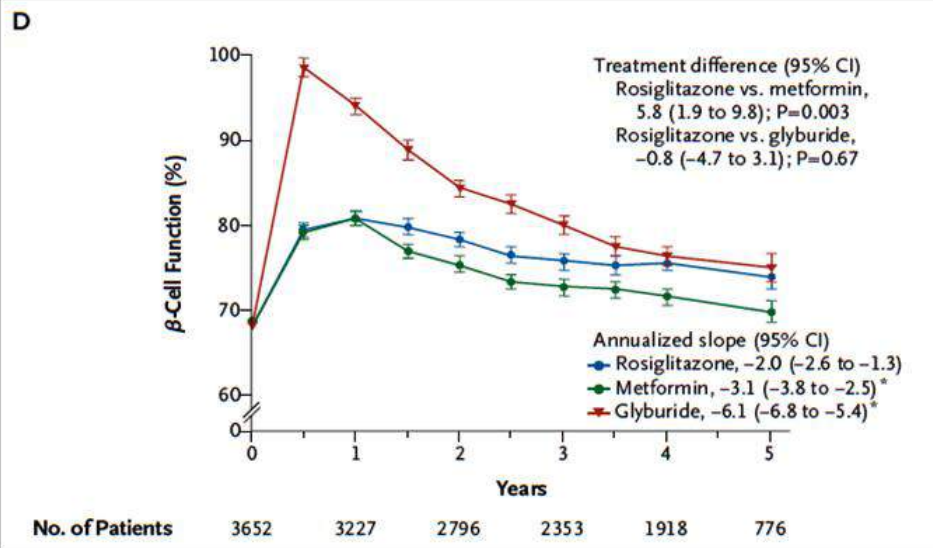
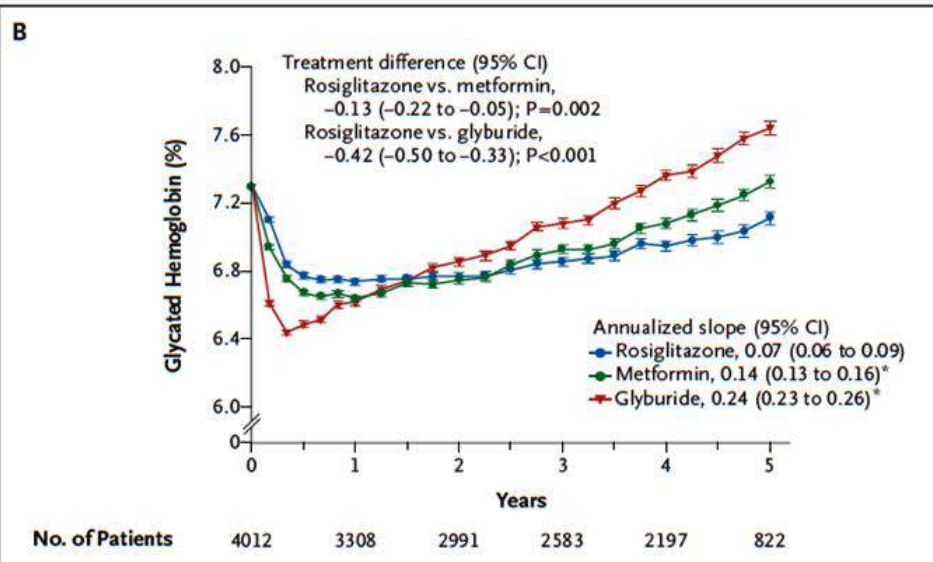
✓ Beta hücre rezervini koruyucu

➤ **Güvenlik ve tolerabilite** : kontrendikasyon, advers olay, ilaç etkileşim

➤ **Uygunluk** : böbrek hastalığı, KC hastalığı, özel gruplar

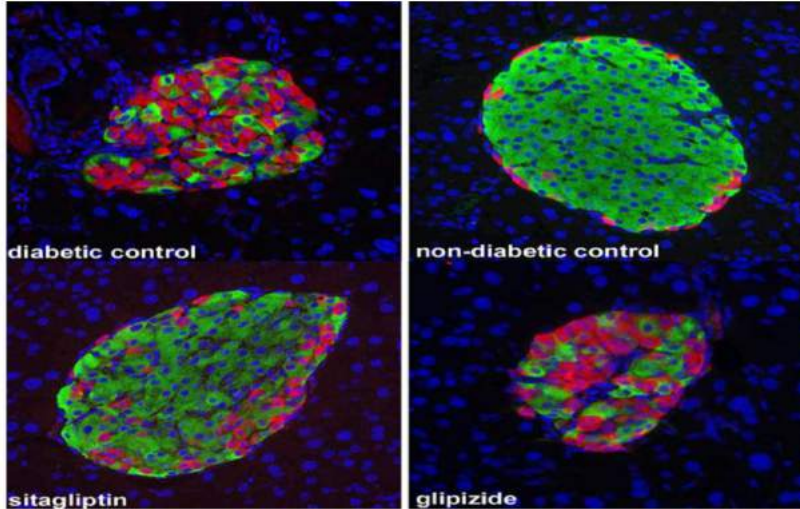
➤ **Maliyeti uygun**

# ADOPT çalışması



TZD'lerin beta hüresine etki mekanizması

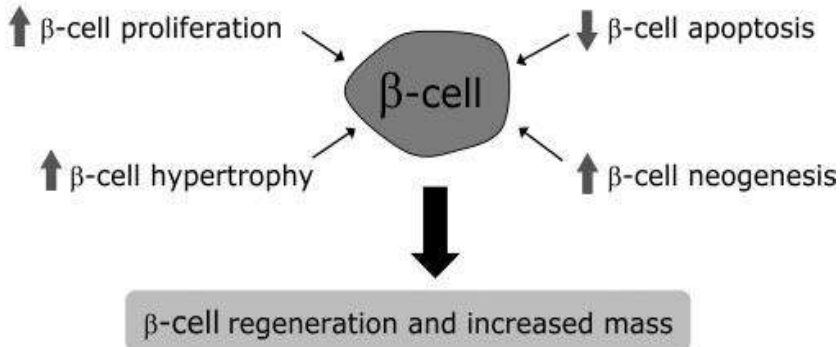
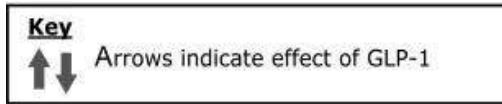
**Sitagliptin Tip 2 Diyabetik Hayvan Modelinde  
Adacık Hücre Kitlesini Artırmaktadır**



Mu J, European Journal of Pharmacology, 2009

DPP4-i : beta hücre proliferasyonu,  
neogenezi, apoptozisi inhibisyon .

GLP-1 ve analogları pankreas beta hücrelerine proliferatif etki ( in vitro ve hayvan modellerinde), beta hücre apoptozisi inhibe eder



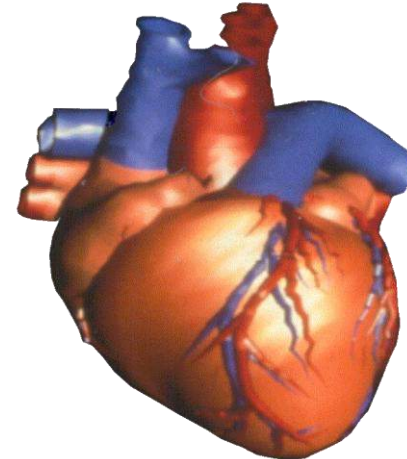
[Endocr Rev.](#) 2007 Apr;28(2):187-218  
Endocrinology 2003 144:5145–5148  
Endocrinology 2003,144:1444–1455  
Medscape Diabetes Endocrinol 8:1–5



# Bir antidiyabetik ilaçtan beklenenler

- **Etkinlik ve etkinliğin sürdürülebilmesi:**
  - ✓ HbA1c
  - ✓ Beta hücre rezervini koruyucu
- **Güvenlik ve tolerabilite** : kontrendikasyon, advers olay, ilaç etkileşim
- **Uygunluk** : böbrek hastalığı, KC hastalığı, özel gruplar
- **Maliyeti uygun**

**GÜVENLİK=KARDİOVASKÜLER GÜVENLİK**

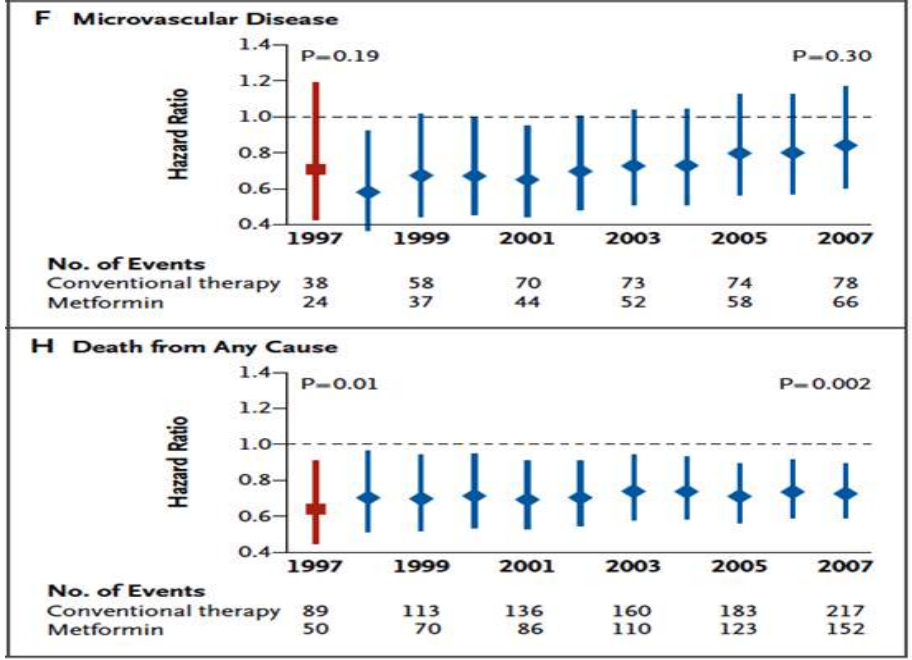
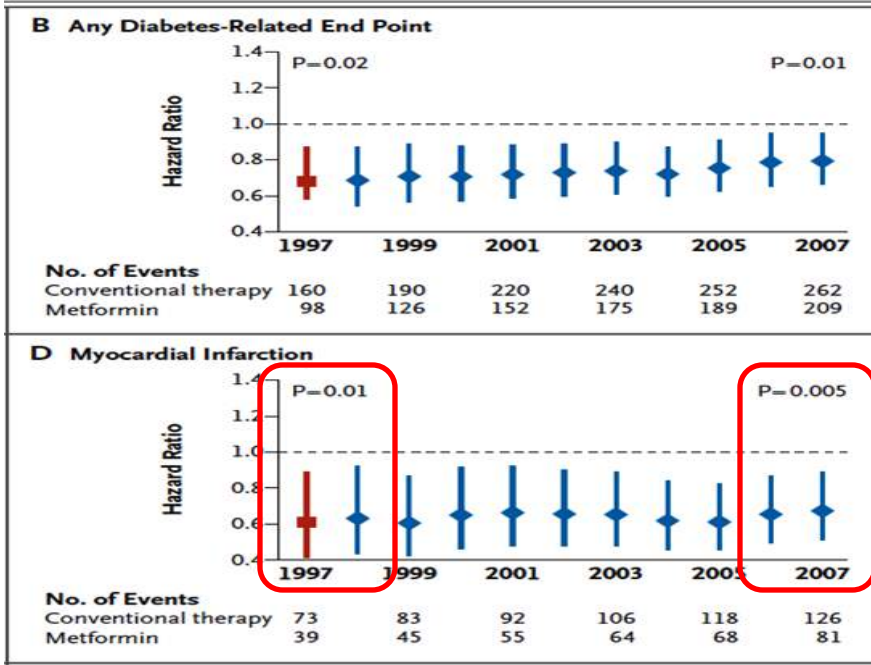


# Kardiyovasküler güvenlik

- Tip 2 DM'de diyabeti olmayanlara göre KV riski 2-4 kat artırır.
- En sık ölüm nedeni KVH (%75)
- 2008 de FDA ve EMA yeni glukoz düşürücü ajanların ruhsatlandırılması için KV sonuç çalışmalarının gerekliliğini ortaya koydu. Özellikle rosiglitazon ile ilişkili KV güvenlik endişelerinden dolayı ortaya çıktı.
- Tedavi, kardiyovasküler riski artırmamalı, hatta azaltmalıdır

Haffner S, et al. NEJM 1998;339:229  
Lancet 2014; 383: 2008–17  
JAMA.1999;281(14):1291-1297

# UKPDS: miyokard enfarktüsü metformin



Metformin verilen hasta grubu (UKPDS)

✓ nonfatal MI riskinde %39 azalma (33)

✓ tüm nedenli mortalitede %36 azalma (27)

# PROactive çalışması

PROactive çalışmasında tip 2 diyabetli hastaların makrovasküler olaylardan sekonder korunması (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): randomize kontrollü çalışma

## Summary

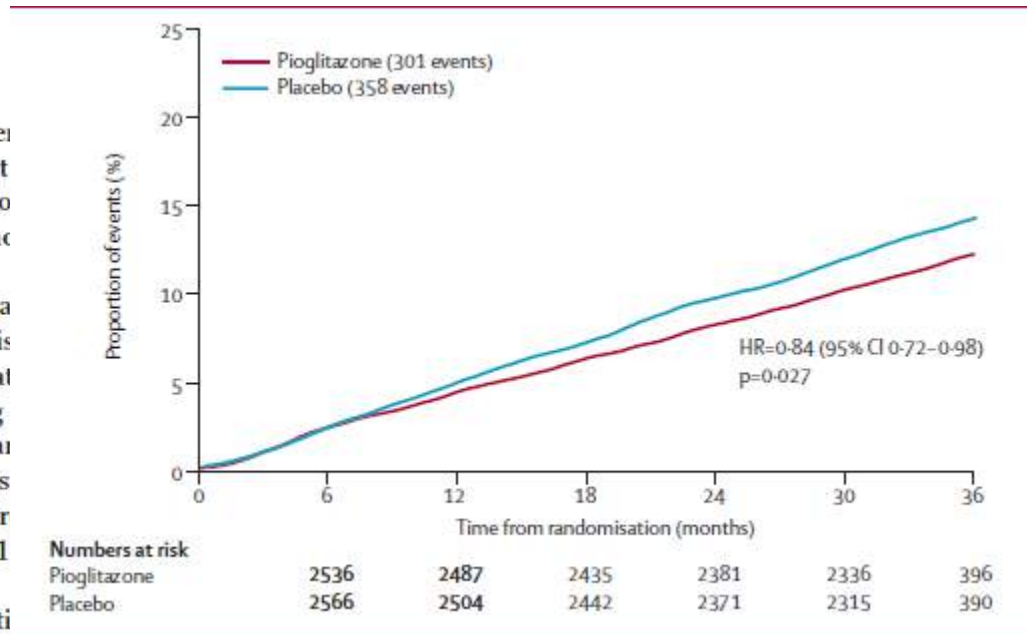
**Background** Patients with type 2 diabetes have a high risk of cardiovascular morbidity and mortality.

**Methods** We did a randomised, controlled trial of pioglitazone compared with placebo in patients with type 2 diabetes and a high risk of cardiovascular morbidity and mortality. The primary endpoint was the composite of all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, and stroke. The trial was registered with ClinicalTrials.gov, NCT00108292.

## Findings

Two patients were excluded from the primary endpoint analysis because of protocol deviations. 514 of 2605 patients in the pioglitazone group and 572 of 2633 patients in the placebo group had at least one event in the primary composite endpoint (HR 0.84, 95% CI 0.72–1.02, p=0.027). The main secondary endpoint was the composite of all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, and stroke. 301 patients in the pioglitazone group and 358 in the placebo group reached this endpoint (0.84, 0.72–0.98, p=0.027). Overall safety and tolerability was good with no change in the safety profile of pioglitazone identified. 6% (149 of 2065) and 4% (108 of 2633) of those in the pioglitazone and placebo groups, respectively, were admitted to hospital with heart failure; mortality rates from heart failure did not differ between groups.

**Interpretation** Pioglitazone reduces the composite of all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, and stroke in patients with type 2 diabetes who have a high risk of macrovascular events.



and stroke. Pioglitazone could reduce cardiovascular morbidity and mortality.

evidence of a benefit from treatment with pioglitazone compared with placebo on the primary endpoint of all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, and stroke. The main secondary endpoint was the composite of all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, and stroke. 301 patients in the pioglitazone group and 358 in the placebo group reached this endpoint (0.84, 0.72–0.98, p=0.027). Overall safety and tolerability was good with no change in the safety profile of pioglitazone identified. 6% (149 of 2065) and 4% (108 of 2633) of those in the pioglitazone and placebo groups, respectively, were admitted to hospital with heart failure; mortality rates from heart failure did not differ between groups.

Observation was made in patients with type 2 diabetes who have a high risk of macrovascular events.

## Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

### 42 ÇALIŞMANIN METAANALİZİ

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**Table 4. Rates of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes.**

Study	Rosiglitazone Group <i>no. of events/total no. (%)</i>	Control Group <i>no. of events/total no. (%)</i>	Odds Ratio (95% CI)	P Value
<b>Myocardial infarction</b>				
Small trials combined	44/10,285 (0.43)	22/6106 (0.36)	1.45 (0.88–2.39)	0.15
DREAM	15/2,635 (0.57)	9/2634 (0.34)	1.65 (0.74–3.68)	0.22
ADOPT	27/1,456 (1.85)	41/2895 (1.42)	1.33 (0.80–2.21)	0.27
Overall			1.43 (1.03–1.98)	0.03
<b>Death from cardiovascular causes</b>				
Small trials combined	25/6,845 (0.36)	7/3980 (0.18)	2.40 (1.17–4.91)	0.02
DREAM	12/2,635 (0.46)	10/2634 (0.38)	1.20 (0.52–2.78)	0.67
ADOPT	2/1,456 (0.14)	5/2895 (0.17)	0.80 (0.17–3.86)	0.78
Overall			1.64 (0.98–2.74)	0.06

**Roziglitazon MI ve KV nedenli ölümlerinde artış ile bağlantılıdır.**



# RECORD –PROactive çalışması Kalp yetmezliği

	Rosiglitazone (N=2220)	Active control (N=2227)	HR	Rate difference per 1000 person-years	p
CV death or CV hospitalisation	321	323	0.99 (0.85 to 1.16)	-0.2 (-4.5 to 4.1)	0.93
All-cause death	136	157	0.86 (0.68 to 1.08)	-1.7 (-4.3 to 0.9)	0.19
CV death	60	71	0.84 (0.59 to 1.18)	-0.9 (-2.7 to 0.9)	0.32
Myocardial infarction*	64	56	1.14 (0.80 to 1.63)	0.6 (-1.1 to 2.4)	0.47
Stroke*	46	63	0.72 (0.49 to 1.06)	-1.4 (-3.1 to 0.2)	0.10
CV death, MI, or stroke	154	165	0.93 (0.74 to 1.15)	-1.0 (-3.9 to 1.9)	0.50
Heart failure*	61	29	2.10 (1.35 to 3.27)	2.6 (1.1 to 4.1)	0.0010

Data are numbers, HR (95% CI), or rate difference (95% CI), or p-value, as appropriate. \*Not adjudicated. †Adjudicated cause of death.

**Table 4: Deaths and hospitalisations**

	Pioglitazone (n=2605)		Placebo (n=2633)		p
	Number of events	Number of patients	Number of events	Number of patients	
Any report of heart failure*	417	281 (11%)	302	198 (8%)	<0.0001
Heart failure not needing hospital admission*	160	132 (5%)	117	90 (3%)	0.003
Heart failure needing hospital admission*	209	149 (6%)	153	108 (4%)	0.007
Fatal heart failure†	25	25 (1%)	22	22 (1%)	0.634

\*Not adjudicated. †Adjudicated cause of death.

**Table 9: Reports of heart failure**

# Alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz)

[Eur Heart J.](#) 2004 Jan;25(1):10-6

MI için relative risk reduction of 64%

	Number of patients (%)		Hazard ratio (95% CI)	p-value	Favors Acarbose / Favors Placebo				
	Acarbose n=1248	Placebo n=932			0	0.5	1	1.5	2
Cardiovascular Death	5 (0.40)	6 (0.64)	0.62 (0.19–2.05)	0.4368					
Myocardial Infarction	9 (0.72)	19 (2.04)	0.36 (0.16–0.80)	0.0120					
Angina	26 (2.08)	25 (2.68)	0.79 (0.45–1.36)	0.3883					
Heart Failure	7 (0.56)	10 (1.07)	0.55 (0.21–1.45)	0.2251					
Revascularisation Procedure	6 (0.48)	5 (0.54)	0.78 (0.24–2.56)	0.6784					
Peripheral Vascular Disorder	14 (1.12)	14 (1.50)	0.75 (0.36–1.58)	0.4558					
Stroke/Cerebrovascular Accident	10 (0.80)	10 (1.07)	0.75 (0.31–1.81)	0.5269					
Any CV-Event	76 (6.09)	88 (9.44)	0.65 (0.48–0.88)	0.0061					

relative risk reduction of 35%

The effect of acarbose on developing cardiovascular events during the treatment phase (Cox proportional hazards model).

# GLP\_1 mimetik/analog

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirmiş
- İskemi sonrası infarkt alanını küçülmüş
- İskemi reperfüzyon injury azaltmış.
- Kilo kaybına bağlı: kan basıncı, kolesterol seviyesi, insülin rezistansında düzelterek KV riski azaltmakta
- GLP\_1 mimetik/analoglar KVH veya Kalp yetmezliği olan diyabetik hastalar için uygun görülmektedir ??????.



## Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials

M. Monami<sup>1</sup>, B. Ahrén<sup>2</sup>, I. Dicembrini<sup>3</sup> & E. Mannucci<sup>4</sup>

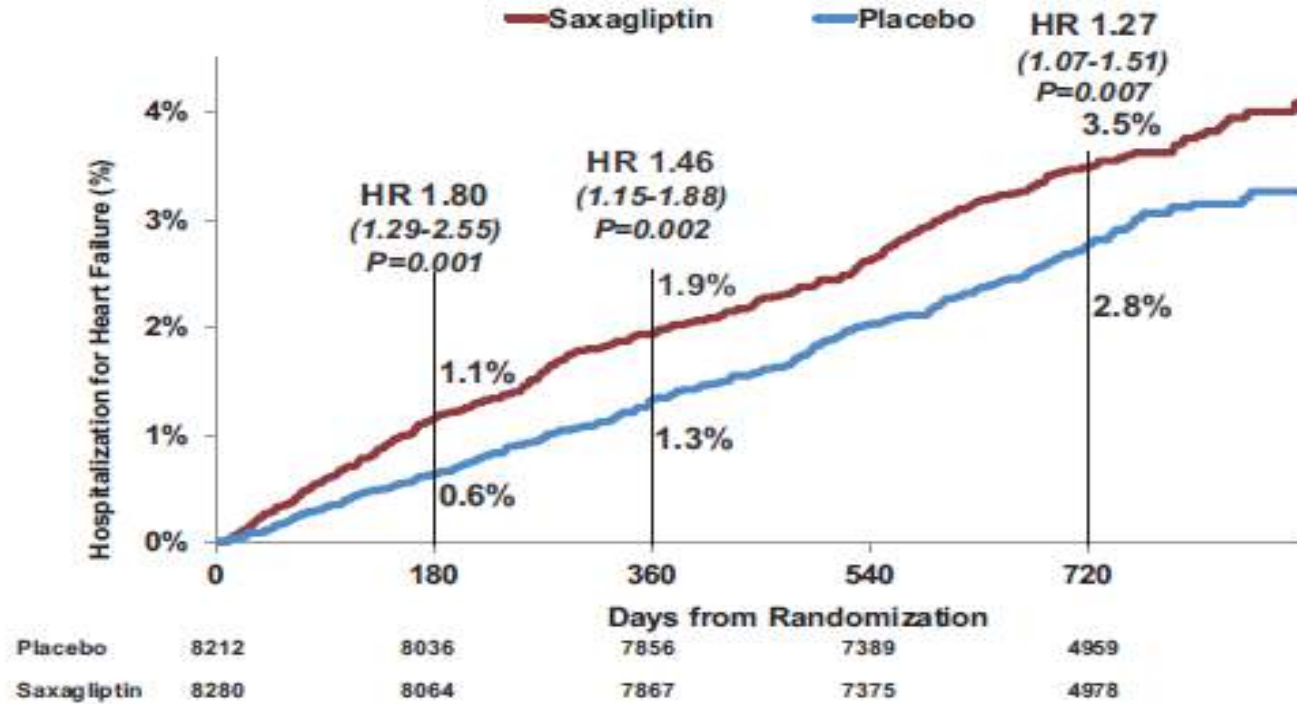
	# trials	# trials with events	# events (DPP4i)	# events (Comparator)	MH-OR [95%, CI]	p	Kendall's tau	p	0.0	1.0	10.0
<b>MACE</b>	70	63	263	232	0.71 [0.59;0.86]	<0.001	0.04	0.64			
<i>Sitagliptin</i>	27	24	77	67	0.86 [0.60;1.24]	0.430	0.04	0.80			
<i>Vildagliptin</i>	16	15	75	74	0.61 [0.43;0.86]	0.005	0.03	0.89			
<i>Saxagliptin</i>	13	12	62	46	0.67 [0.45;0.99]	0.047	0.36	0.10			
<i>Linagliptin</i>	9	8	37	41	0.72 [0.45;1.16]	0.18	0.00	1.00			
<i>Alogliptin</i>	5	4	12	4	0.86 [0.25;2.93]	0.81	0.30	0.15			
<b>AMI</b>	62	41	61	59	0.64 [0.44;0.94]	0.023	-0.13	0.27			
<b>Stroke</b>	63	29	41	33	0.77 [0.48;1.24]	0.290	-0.24	0.14			
<b>Mortality</b>	53	30	50	51	0.60 [0.41;0.88]	0.008	0.13	0.28			
<b>CV Mortality</b>	48	20	26	26	0.67 [0.39;1.14]	0.140	0.05	0.76			

**70 çalışma**  
**41959 hasta**  
**44.1 hafta takip**

**•Kardiyovasküler olay, özellikle miyokard infarktüsü, tüm nedenlere bağlı mortalite azalmıştı**

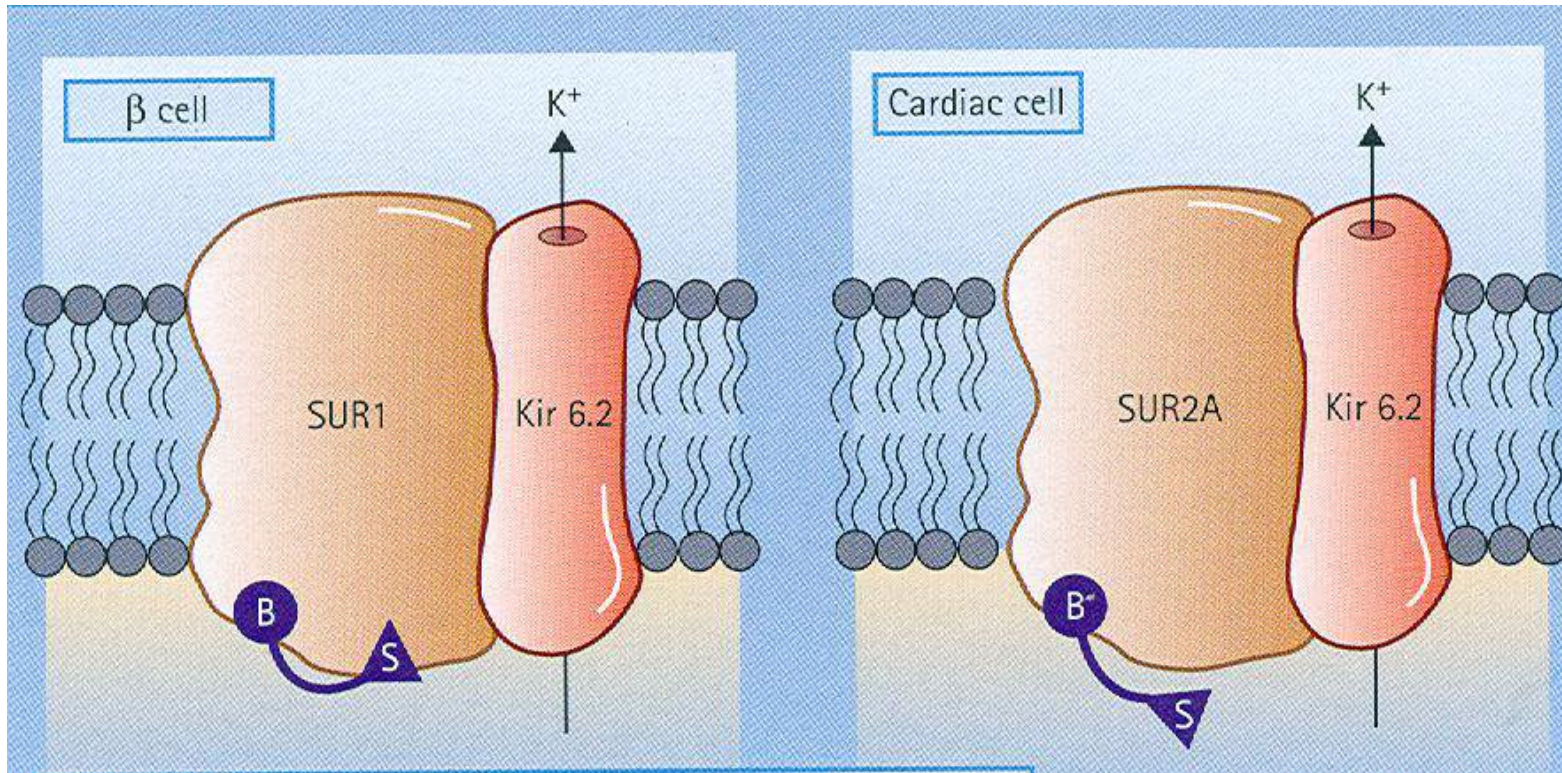
# Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial

Benjamin M. Scirica, MD, MPH; Eugene Braunwald, MD; Itamar Raz, MD; Matthew A. Cavender, MD, MPH; David A. Morrow, MD, MPH; Petr Jarolim, MD, PhD; Jacob A. Udell, MD, MPH; Ofri Mosenzon, MD; KyungAh Im, PhD; Amarachi A. Umez-Eronini, MPH; Pia S. Pollack, MD; Boaz Hirshberg, MD; Robert Frederick, MD, PhD; Basil S. Lewis, MD; Darren K. McGuire, MD, MHSc; Jaime Davidson, MD; Ph. Gabriel Steg, MD; Deepak L. Bhatt, MD, MPH; for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators\*



iki yıllık takip sonunda kalp yetmezliğinden hastaneye yatış 27% artmıştı

# Sekretokoklar ve KV güvenlik





# Sekretokoklar ve KVH risk

	All-cause death		Cardiovascular death		MI, stroke, or cardiovascular death	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
No previous myocardial infarction						
Metformin <sup>a</sup>	1		1		1	
Glimepiride (n = 22 340)	1.27 (1.18–1.36)	<0.001	1.26 (1.14–1.39)	0.001	1.29 (1.20–1.39)	<0.001
Gliclazide (n = 4739)	1.05 (0.91–1.21)	0.50	1.15 (0.95–1.39)	0.15	1.18 (1.02–1.36)	0.03
Glibenclamide (n = 7412)	1.13 (1.02–1.25)	0.03	1.13 (0.98–1.31)	0.10	1.16 (1.04–1.29)	0.009
Glipizide (n = 4981)	1.16 (1.03–1.30)	0.02	1.24 (1.06–1.46)	0.009	1.24 (1.09–1.40)	0.001
Tolbutamide (n = 3879)	1.12 (0.99–1.26)	0.08	1.16 (0.98–1.36)	0.02	1.17 (1.03–1.33)	<0.001
Repaglinide (n = 1931)	1.00 (0.78–1.29)	0.98	1.03 (0.37–2.83)	0.96	0.87 (0.49–1.54)	0.87
Previous myocardial infarction						
Metformin <sup>a</sup>	1		1		1	
Glimepiride (n = 1952)	1.30 (1.08–1.57)	0.007	1.29 (1.04–1.60)	0.02	1.22 (1.30–1.46)	0.03
Gliclazide (n = 447)	0.85 (0.61–1.17)	0.32	0.75 (0.52–1.08)	0.87	0.71 (0.52–1.99)	0.04
Glibenclamide (n = 594)	1.34 (1.03–1.75)	0.031	1.40 (1.04–1.88)	0.03	1.10 (0.85–1.41)	0.50
Glipizide (n = 515)	1.58 (1.19–2.09)	0.002	1.53 (1.06–2.21)	0.02	1.54 (1.12–2.10)	0.008
Tolbutamide (n = 329)	1.46 (1.06–2.01)	0.02	1.85 (1.67–2.92)	0.009	1.44 (1.01–2.05)	0.04
Repaglinide (n = 163)	1.15 (0.68–1.98)	0.91	1.10 (0.61–2.00)	0.75	1.10 (0.67–1.82)	0.69

<sup>a</sup>Patients in each group of ISs were matched on an equal number of patients receiving metformin.

Metformin ile karşılaştırıldığında glimepiride, glibenclamide, glipizide ve tolbutamide artmış mortalite ve kardiyovasküler risk.

**Gliclazide ve repaglinide ise risk diğer sekretokoklardan daha düşük risk**

## Kardiyovasküler sonuçlara olumlu etkisi kanıtlanmış olanlar

Metformin

Pioglitazon

## Karidyovasküler sonuçlar açısından kötü olmayanlar

Akarboz

GLP-1

DPP4i

## Karidyovasküler sonuçlar açısından kötü olanlar

Rosiglitazon

Sulfonüreler (Repaglinid, gliklazid daha az)

## Kalp yetmezliği

Saksagliptin

Glitazonlar

# ADA/EASD Algoritma 2015

## Tip 2 Diyabette Antihiperглиsemik Tedavi: Genel Öneriler

### Monoterapi

- Etkinlik\*
- Hipoglisemi
- Kilo
- Yan etkiler
- Maliyet\*

Sağlıklı beslenme, kilo kontrolü, fiziksel aktivitede artış ve diyabet eğitimi

**Metformin**  
Yüksek  
Düşük risk  
Nötral / azalma  
Gastrointestinal / laktik asidoz  
Düşük

Eğer A1C hedefine -3 aylık monoterapi sonrası ulaşamaz ise, ikili ilaç kombinasyonuna geçiniz.  
(Herhangi bir spesifik tercih önerilmemiştir -ilaç seçimi hasta ve hastalığa özgü faktörlerdeki çeşitliliğe göre yapılır):

### İkili Tedavi

- Etkinlik\*
- Hipoglisemi
- Kilo
- Başlıca yan etkiler
- Maliyet\*

Metformin + Sülfonilüre	Metformin + Tiazolidindion	Metformin + DPP-4 İnhibitörü	Metformin + SGLT2 İnhibitörü	Metformin + GLP-1 Reseptör Agonisti	Metformin + İnsülin (bazal)
Yüksek Orta düzeyde risk Artış Hipoglisemi Düşük	Yüksek Düşük risk Artış Ödem, kalp yetersizliği, fraktür Düşük	Orta Düşük risk Nötral Nadir Yüksek	Orta Düşük risk Azalma Genitoüriner, dehidratasyon Yüksek	Yüksek Düşük risk Azalma Gastrointestinal Yüksek	En yüksek Yüksek risk Artış Hipoglisemi Değişken

Eğer A1C hedefine -3 aylık ikili tedavi sonrası ulaşamaz ise, üçlü ilaç kombinasyonuna geçiniz.  
(Herhangi bir spesifik tercih önerilmemiştir -ilaç seçimi hasta ve hastalığa özgü faktörlerdeki çeşitliliğe göre yapılır):

### Üçlü Tedavi

Metformin + Sülfonilüre	Metformin + Tiazolidindion	Metformin + DPP-4 İnhibitörü	Metformin + SGLT2 İnhibitörü	Metformin + GLP-1 Reseptör Agonisti	Metformin + İnsülin (bazal)
veya TZD veya DPP-4-I veya SGLT2-I veya GLP-1-RA veya İnsülin <sup>§</sup>	veya SÜ veya DPP-4-I veya SGLT2-I veya GLP-1-RA veya İnsülin <sup>§</sup>	veya SÜ veya TZD veya SGLT2-I veya İnsülin <sup>§</sup>	veya SÜ veya TZD veya DPP-4-I veya İnsülin <sup>§</sup>	veya SÜ veya TZD veya İnsülin <sup>§</sup>	veya TZD veya DPP-4-I veya SGLT2-I veya GLP-1-RA

Eğer A1C hedefine -3 aylık üçlü tedavi sonrası ulaşamaz ve hasta (1) oral kombinasyon tedavisine alıyor ise, enjeksiyon tedavisine geçiniz; (2) GLP-1-RA kullanıyor ise bazal insülin; ya da (3) optimal titrasyonu yapılmış bazal insülin kullanıyor ise, GLP-1-RA ya da yemek zamanı insülini ekleyin. Tedaviye cevap veremeyen hastalarda, TZD ya da SGLT2-I eklemeyi düşünün:

### Kombine Enjeksiyon Tedavisi

**Metformin**

Bazal İnsülin + Yemek Zamanı İnsülini veya GLP-1-RA

# Bir antidiyabetik ilaçtan beklenenler

- **Etkinlik ve etkinliğin sürdürülebilmesi:**
  - ✓ HbA1c
  - ✓ Beta hücre rezervini koruyucu
- **Güvenlik ve tolerabilite :** kontrendikasyon, advers olay
- **Uygunluk :** böbrek hastalığı, KC hastalığı, özel gruplar
- **Maliyeti uygun**

**REVIEW**

**Open Access**

# The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes

Co-morbid disease condition	Metformin	GLP-1	DPP-4	Insulin	Acarbose	Glitazones	SU	Glinides	Glycaemic control	
<b>Chronic kidney disease stage (dialysis not included)</b>										
Class	Drug	3A 45-59 mL/min		3B 30-44 mL/min		4 15-29 mL/min		5 <15 mL/min		yes
<b>Biguanides</b>	<b>Metformin</b>	No dose adjustment <sup>1</sup>		Half-dose <sup>1</sup>		Avoid				yes
<b>Sulfonylureas</b>	Glibenclamide	Avoid								yes
	Glipizide	No dose adjustment				No dose adjustment <sup>2</sup>				yes
	<b>Gliclazide</b>									yes
	Glimepiride	Initiate at low dose (1mg)		Initiate at low dose (1mg) <sup>2</sup>						o
<b>Meglitinide analogues</b>	Nateglinide	No dose adjustment				Initiate at low dose (60mg)		Avoid		o
	<b>Repaglinide</b>					Initiate at low dose (0.5mg)				o
<b>Thiazolidinediones</b>	Pioglitazone	No dose adjustment <sup>3</sup>								o
<b>Alpha-glucosidase inhibitors</b>	Acarbose	No dose adjustment				Avoid				o
	Miglitol									o
<b>Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors</b>	Sitagliptin	No dose adjustment <sup>4</sup>		50mg/day <sup>4</sup>		25mg/day				o
	Vildagliptin			50mg/day <sup>4</sup>				o		
	Saxagliptin			2.5mg/day <sup>4</sup>				o		
	Alogliptin			12.5mg/day <sup>4</sup>		6.25mg/day				o
	<b>Linagliptin</b>	No dose adjustment								o

<sup>1</sup> requiring third party assistance; <sup>2</sup> contraindicated Acarbose < 25 ml/min, DPP-4 < 50 ml/min, Exenatide < 30 ml/min, Liraglutide < 60 ml/min, SU < 30 ml/min; <sup>3</sup> only in those without hypoglycaemia; <sup>4</sup> no clear consensus because of a lack of data; <sup>5</sup> Metformin contraindicated within 2 weeks after stroke; <sup>6</sup> Metformin recommended in those with NYHA class I-II heart failure; <sup>7</sup> contraindicated in those with NYHA class III-IV heart failure; <sup>8</sup> Metformin recommended in hepatopathy without liver failure; <sup>9</sup> Metformin is contraindicated for patients with advanced liver failure; <sup>10</sup> Metformin and SU should be stopped if fasting periods or radiological contrast studies are envisioned

**Figure 1** Co-morbidity adjusted selection of antidiabetic drugs based on expert opinion.



# Kc hast

- Non alkolik yağlı karaciğer %49-62 arasında
- Stabil KC disf metformin doz azaltılarak kullanılabilir (1500 mg), ilerlerse kesilir
- Orta derecede kc disfonksiyonu sitagliptin ve exenatide kullanılabilir.
- İleri KC hast metformin dahil tüm OAD kontrendike
- En güvenlisi insülin (hipoglisemiye dikkat)

## Tip 2 Diyabette Tedavi Yaklaşımı

- Diyabetik hastaların % 90 antidiyabetik tedavi alırken
- ✓ %50'si 2 veya daha fazla antidiyabetik ilaç almaktadır.
- ilk glukoz düşürücü tedaviden 2.2 yıl sonra %50 si kombinasyon tedavisi alır.
- ✓ bunların %74 ü metformin+insulin sekretokoklarıdır.
- Tip-2 DM tanısı alan erişkinlerin %56.9'u oral, %14'ü insülin, %14.7 her ikisini, %14.4'ü tedavi almıyor

[Diabetes Res Clin Pract.](#) 2015;107(1):104-12.

Arch Intern Med. 2009;169:1718–20.

Centers for Disease Control and Prevention 2014

# ADA/EASD Algoritma 2015

## Tip 2 Diyabette Antihiperglisemik Tedavi: Genel Öneriler

### Monoterapi

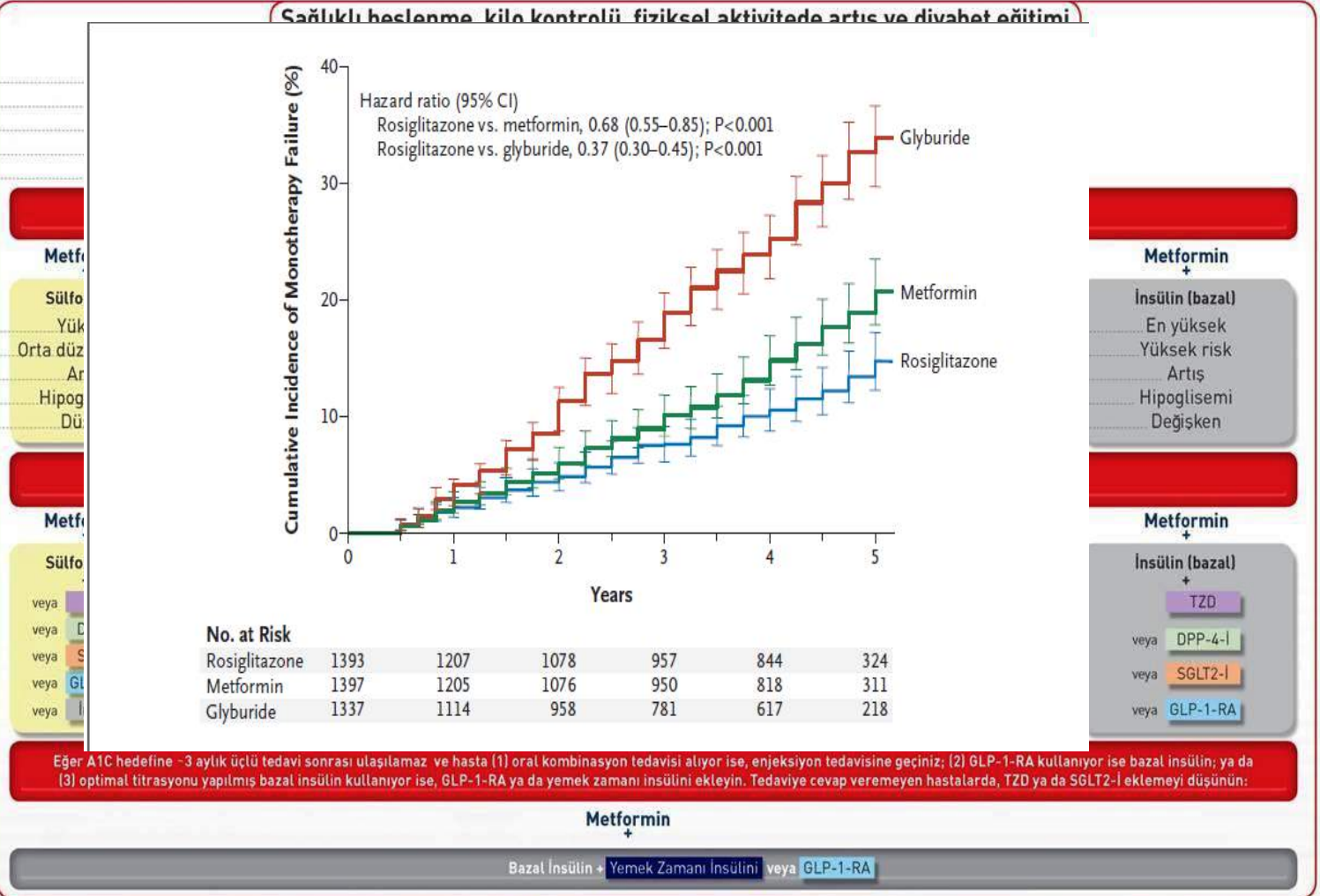
- Etkinlik\*
- Hipoglisemi
- Kilo
- Yan etkiler
- Maliyet\*

### İkili Tedavi

- Etkinlik\*
- Hipoglisemi
- Kilo
- Başlıca yan etkiler
- Maliyet\*

### Üçlü Tedavi

### Kombine Enjeksiyon Tedavisi

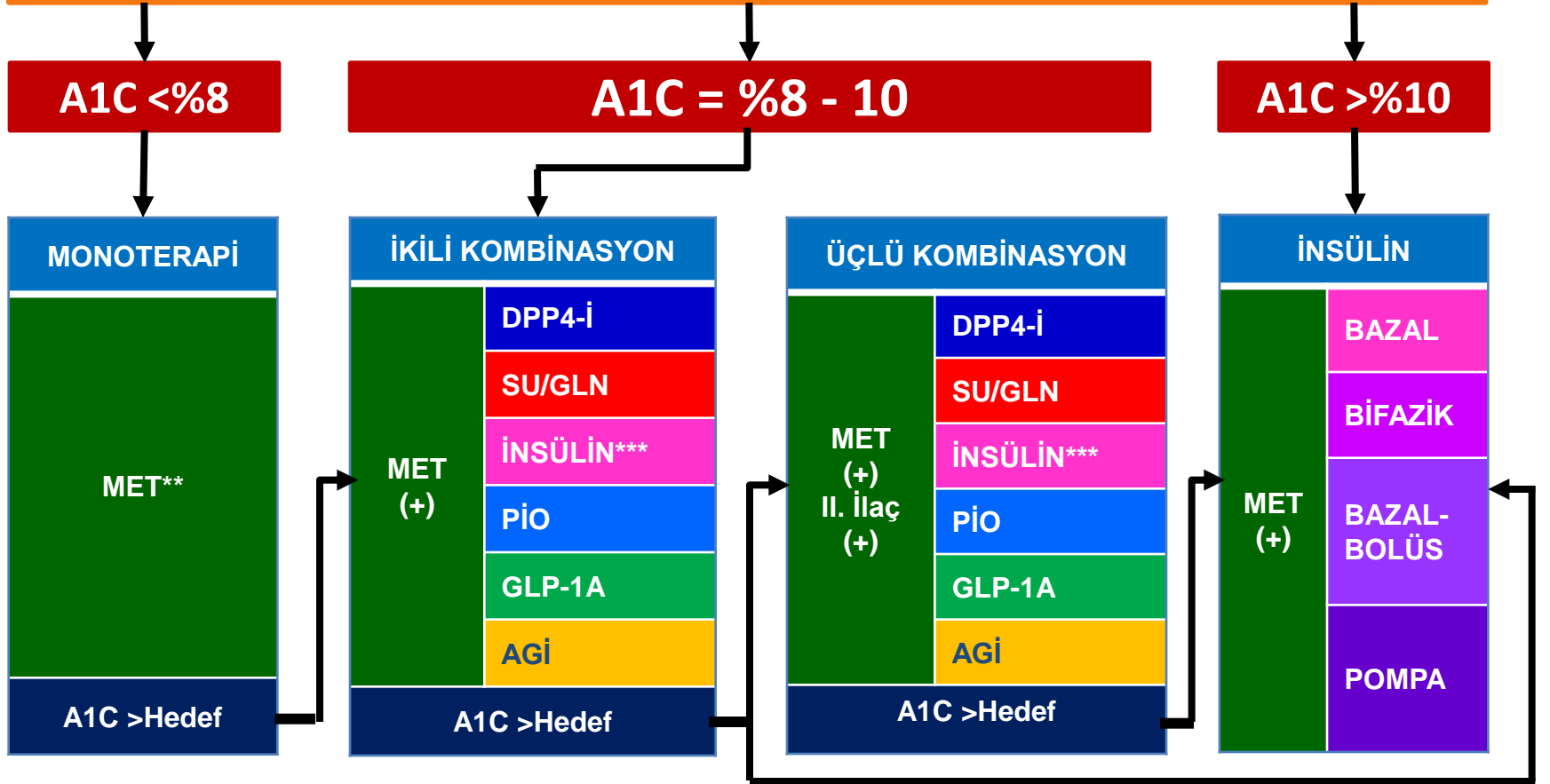


Eğer A1C hedefine 3 aylık üçlü tedavi sonrası ulaşılamaz ve hasta (1) oral kombinasyon tedavisi alıyor ise, enjeksiyon tedavisine geçiniz; (2) GLP-1-RA kullanıyor ise bazal insülini; ya da (3) optimal titrasyonu yapılmış bazal insülin kullanıyor ise, GLP-1-RA ya da yemek zamanı insülini ekleyin. Tedaviye cevap veremeyen hastalarda, TZD ya da SGLT2-I eklemeyi düşünün.

# TİP 2 DİYABETTE TEDAVİ ALGORİTMASI

## TEMĐ 2013

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



\*Tedavi değişikliği için A1C >7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. \*\*Monoterapide MET tercih edilir, ancak MET kontrendike veya intolerans varsa diğer 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).

Yaşam tarzı değişikliği  
ÜÇLÜ KOMBİNASYON  
Metformin+TZD+Exenatide



HbA1c <%6

Tip-2 diaybetes mellitusun patofizyolojiye dayalı tedavi  
Metfromin&TZD karaciğer ve iskelet kasında insülin  
rezistansına etki, TZD beta hücre fonksiyonunu etki  
Exenetide inkretin sistemindeki defekti düzeltir ve beta hücre fonksiyonuna pozitif etki

DeFronzo RA. *Diabetes.*  
2009;58:773–795.

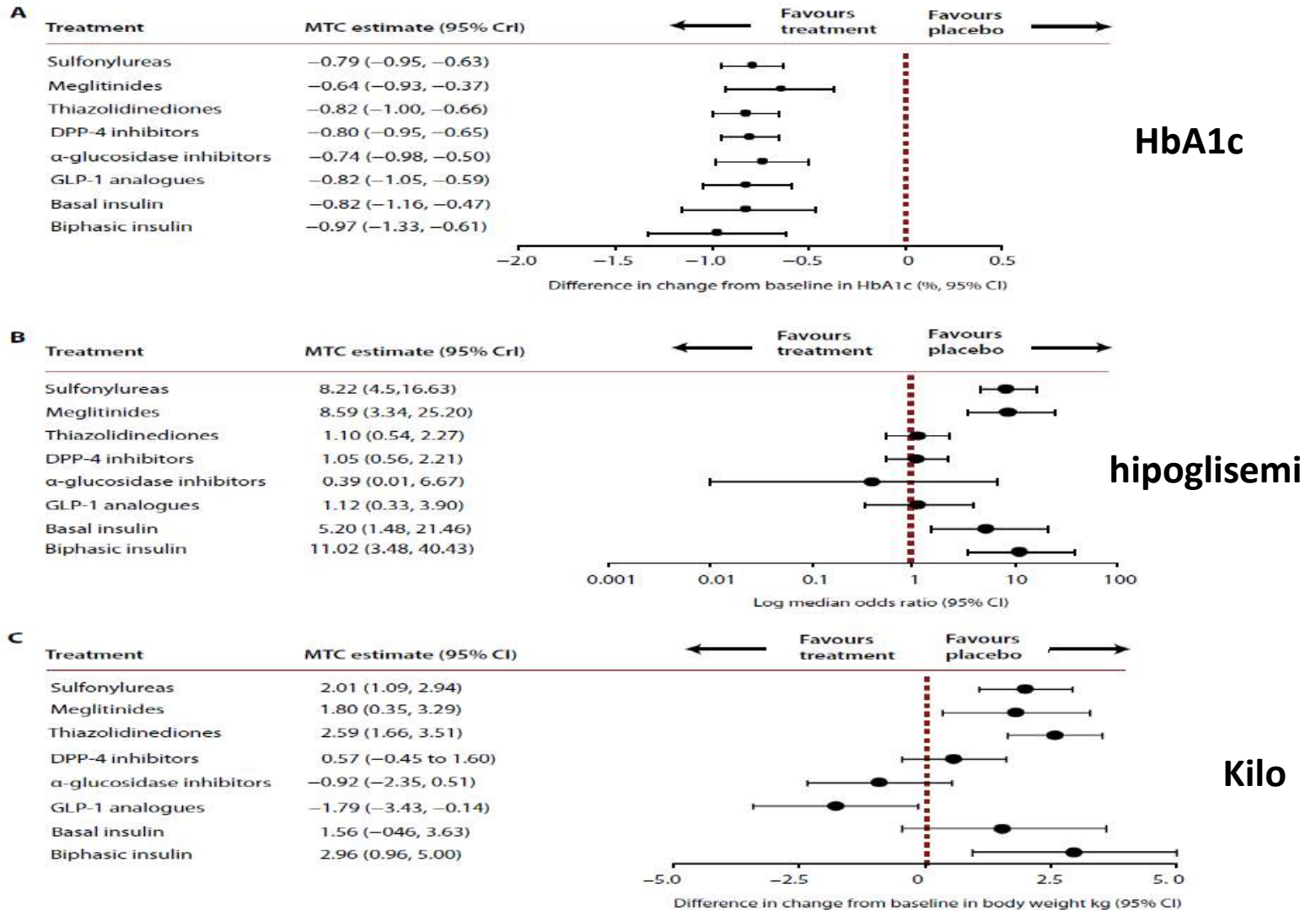
# Metformine Eklenen Farklı Oral Antidiyabetiklerin HbA1c Düşürümü

Study	n (T/P)	Duration (weeks)	Age (years)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	HbA1 <sub>c</sub> (%)	ΔHbA1 <sub>c</sub> <sup>a</sup> (%)
<b>α-GI</b>						
Phillips [7]	40/43	24	58.4/62.4	30.8/30.1	8.1/7.8	-0.3
Rosenstock [8]	74/74	24	57.0/55.9	32.4/32.3	8.5/8.2	-0.8
Halimi [9]	59/70	24	56.0/55.0	30.1/29.7	8.6/8.5	-0.9
Josse [10]	41/42	48	57.4/57.4	29.4/29.4	na/na	-0.9
Van [11]	77/75	32	57.9/57.9	30.0/29.7	8.5/8.4	-0.6
<b>Sulphonylureas</b>						
Feinglos [12]	61/61	16	57.7/58.8	31.7/32.1	7.5/7.6	-0.5
Charpentier [16]	147/75	20	56.8/56.7	29.5/29.2	6.4/6.8	-0.7
Marre [13]	204/104	16	59.3/57.5	29.9/29.9	7.8/8.1	-0.8
Goldstein [17]	87/76	18	54.6/56.6	31.7/31.6	8.7/8.7	-1
Blonde [18]	322/153	16	55.5/57.6	30.7/30.6	9.4/9.5	-1.4
<b>Glinides</b>						
Moses [19]	27/27	24	57.2/57.8	33.2/31.8	8.3/8.6	-1.1
Marre [20]	315/152	24	57.6/56.4	29.4/29.6	8.1/8.2	-0.3
<b>Thiazolidinediones</b>						
Gomez-Perez [14]	71/34	26	52.9/53.4	27.8/28.5	9.9/9.8	-1.3
Einhorn [21]	168/160	16	55.5/55.7	32.1/32.1	9.9/9.8	-0.4
Bailey [22]	288/280	24	58.1/57.6	32.2/32.1	7.4/7.5	-0.2
<b>Exenatide</b>						
DeFronzo [15]	223/113	30	52.5/54.0	34.0/34.0	8.2/8.2	-0.8

n = number of patients; T/P = treatment/placebo; α-GI: α-glucosidase inhibitors; na: not available.

<sup>a</sup> Comparison with placebo.

# Metfomin+2.ilaç

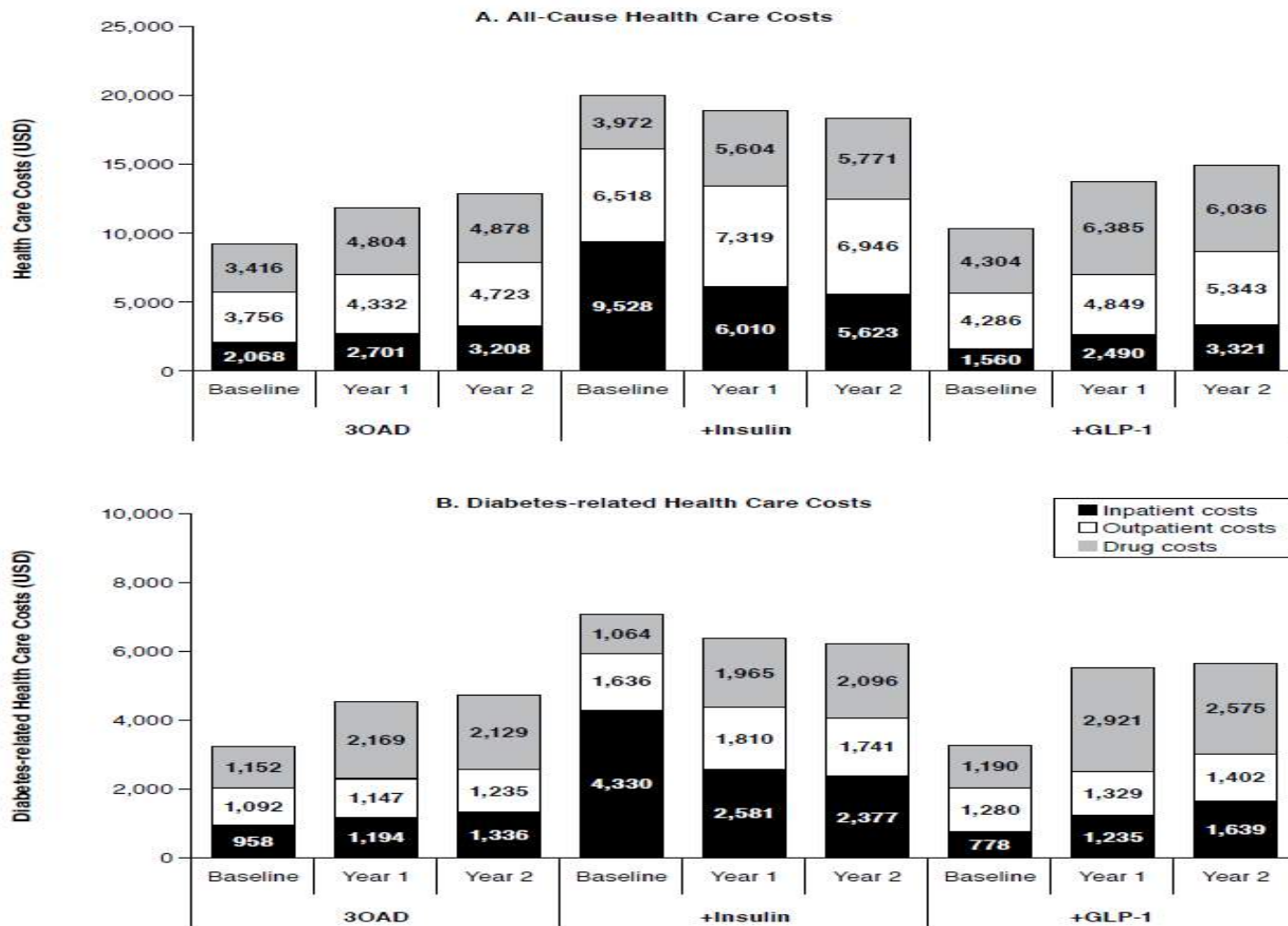




# İkili OAD'den üçlü tedaviye geçiş

Characteristics	3OAD (N=41,052)	+Insulin (N=6,904)	P Value 3OAD Compared with +Insulin	+GLP-1 (N=3,815)	P Value 3OAD Compared with +GLP-1
-----------------	--------------------	-----------------------	---	---------------------	---

**FIGURE 3** Health Care Costs at Baseline and After 1- and 2-Year Follow-up<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Baseline costs are annualized from 6-month costs.

GLP-1 = glucagon-like peptide-1 receptor; OAD = oral antidiabetic drug; USD = U.S. dollars.

GLP-1 = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c = blood glucose level; mmol/mol = millimole per mole; OAD = oral antidiabetic drug.



# Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavi Yöntemini Belirleme

- Fizyolojik insülin sekresyonunu en iyi taklit eden,
- Hastanın yaşam tarzına en uygun olan,
- En iyi hasta uyumunu sağlayan,
- Hipoglisemi riski en düşük insülin tedavi protokolü seçilmelidir.

## Tip 2 Diyabette Antihiperглиsemik Tedavi: Genel Öneriler

### Monoterapi

- Etkinlik\*
- Hipoglisemi
- Kilo
- Yan etkiler
- Maliyet\*

### İkili Tedavi

- Etkinlik\*
- Hipoglisemi
- Kilo
- Başlıca yan etkiler
- Maliyet\*

### Üçlü Tedavi

### Kombine Enjeksiyon Tedavisi

Sağlıklı beslenme, kilo kontrolü, fiziksel aktivitede artış ve diyabet eğitimi

- HbA1c  $\geq 9$  ikili noninsülin kombinasyonlar veya bazal insülin
- ciddi hiperglisemik bulgular ve/veya kan şekeri ( $>300-350$  mg/dl) veya HbA1c ( $\geq 10-12$ ) : bazal insülin+bolus
- Katabolik özellikler veya ketonüri: insülin zorunlu
- HbA1c ne kadar yüksekse ( $>8.5$ ) insülin tedavisine ihtiyaç o kadar fazladır.
- İkinci ajan ortalama HbA1c'de %1'lik düşüş sağlar

### Metformin

### İnsülin (bazal)

En yüksek  
Yüksek risk  
Artış  
Hipoglisemi  
Değişken

### Metformin

### İnsülin (bazal)

+  
TZD  
veya DPP-4-I  
veya SGLT2-I  
veya GLP-1-RA

Eğer A1C hedefine 3 aylık üçlü tedavi sonrası ulaşılamaz ve hasta (1) oral kombinasyon tedavisi alıyor ise, enjeksiyon tedavisine geçiniz; (2) GLP-1-RA kullanıyor ise bazal insülini; ya da (3) optimal titrasyonu yapılmış bazal insülini kullanıyor ise, GLP-1-RA ya da yemek zamanı insülini ekleyin. Tedaviye cevap veremeyen hastalarda, TZD ya da SGLT2-I eklemeyi düşünün:

### Metformin

Bazal İnsülin + Yemek Zamanı İnsülini veya GLP-1-RA

# İnsülin tedavisi (ADA/EASD)

Number of injections

1

2

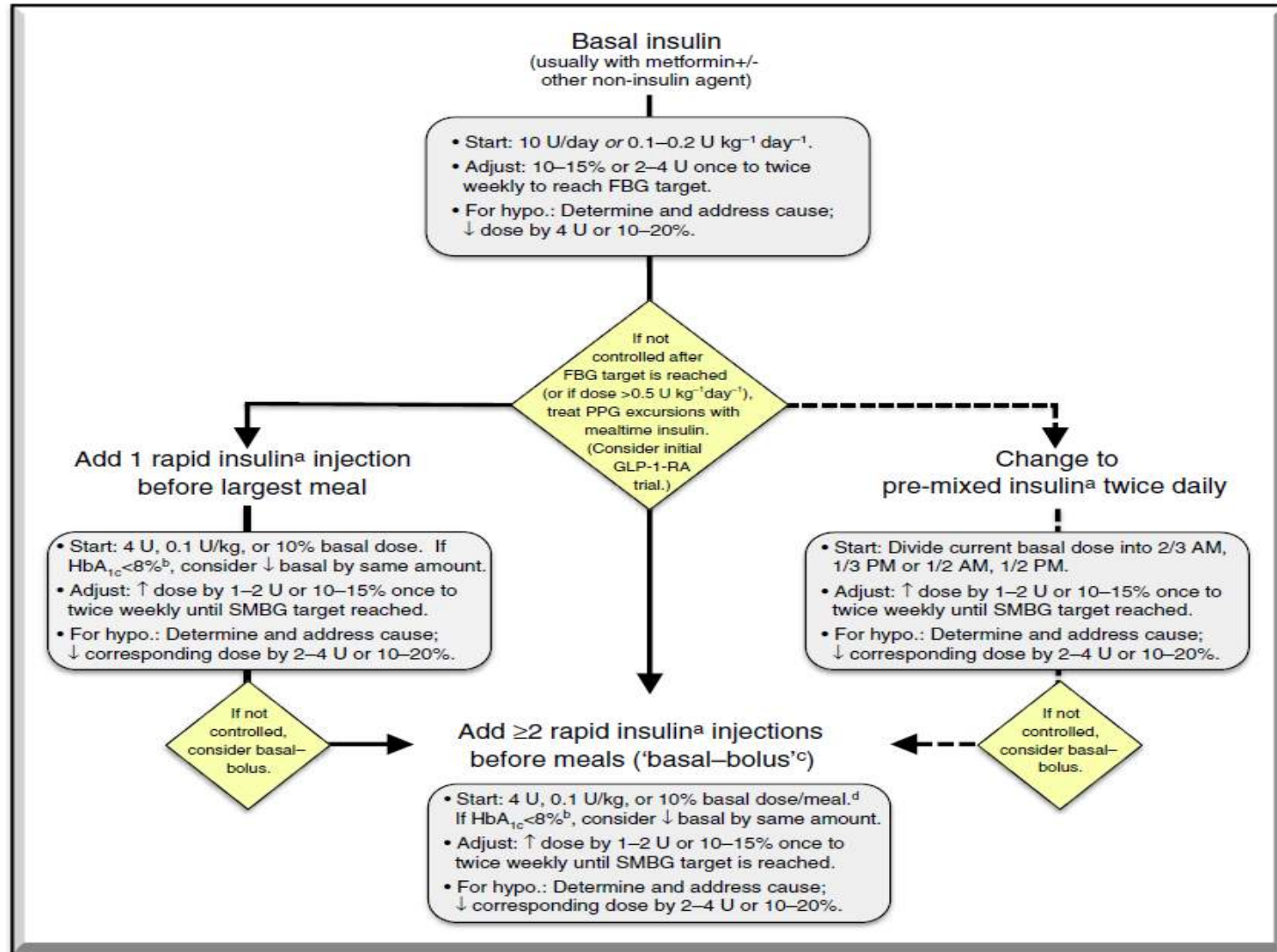
3+

Complexity

Low

Mod.

High



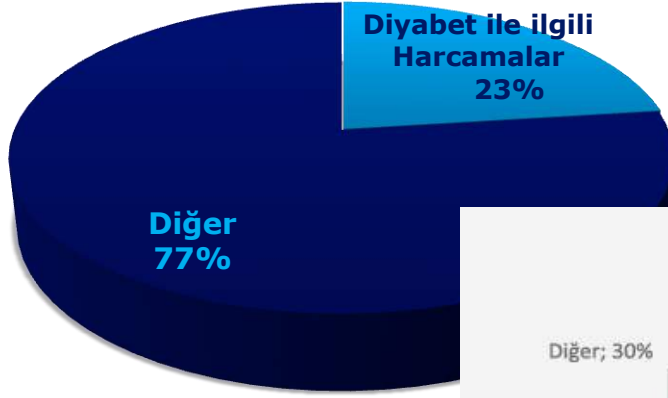
Flexibility

More flexible

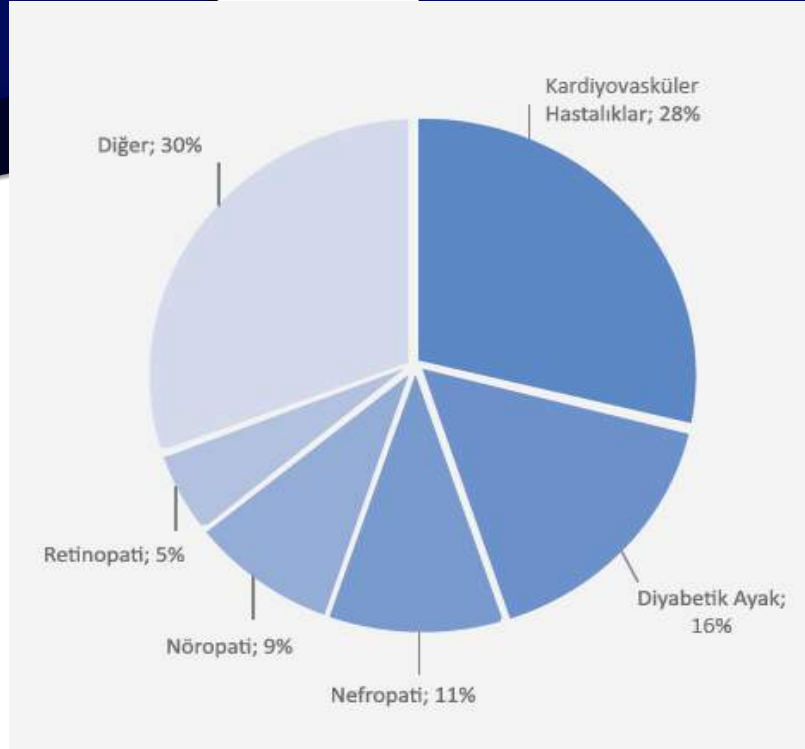
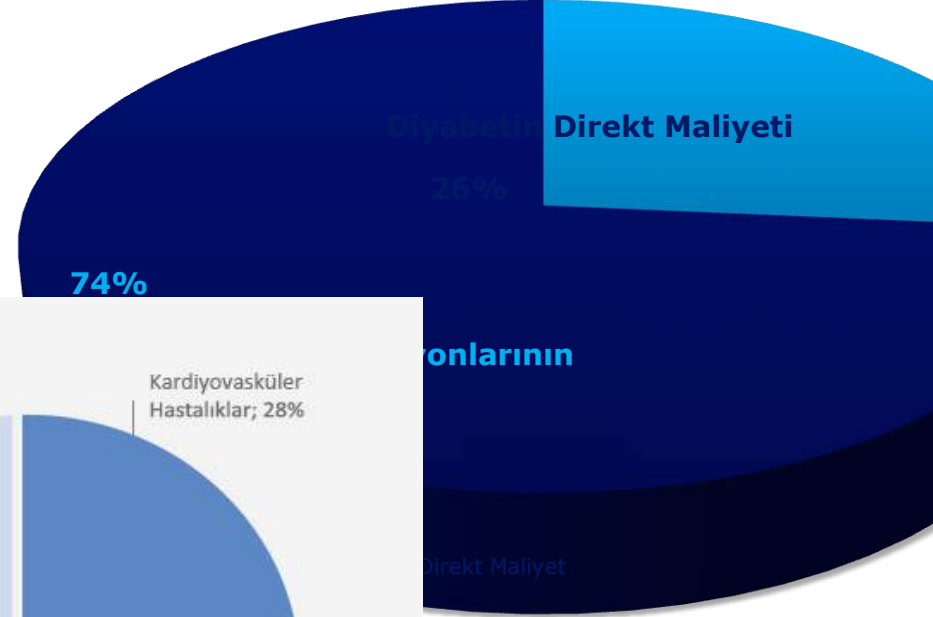
Less flexible

# MALİYET

## 2012 YILI İTİBARI İLE DİYABET İLE İLGİLİ HARCAMALARIN TOPLAM SAĞLIK HARCAMALARI İÇİNDEKİ PAYI

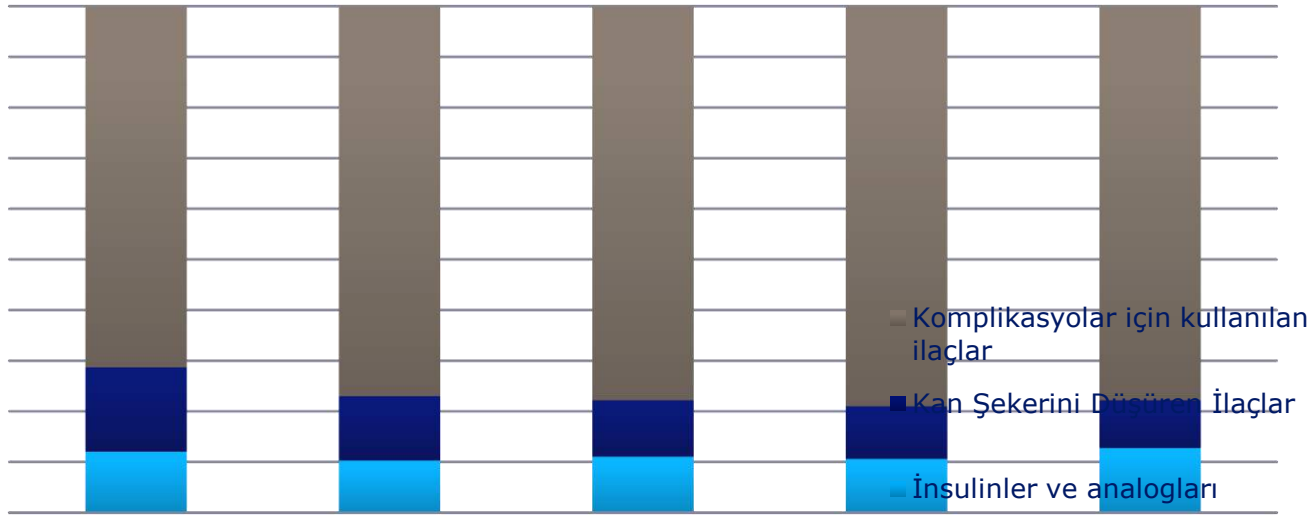


## 2012 YILI İTİBARI İLE DİYABET İLE İLGİLİ HARCAMALARIN DAĞILIMI



Komplikasyon Maliyeti

# DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ MALİYETLERİNİN DAĞILIMI (milyon TL)



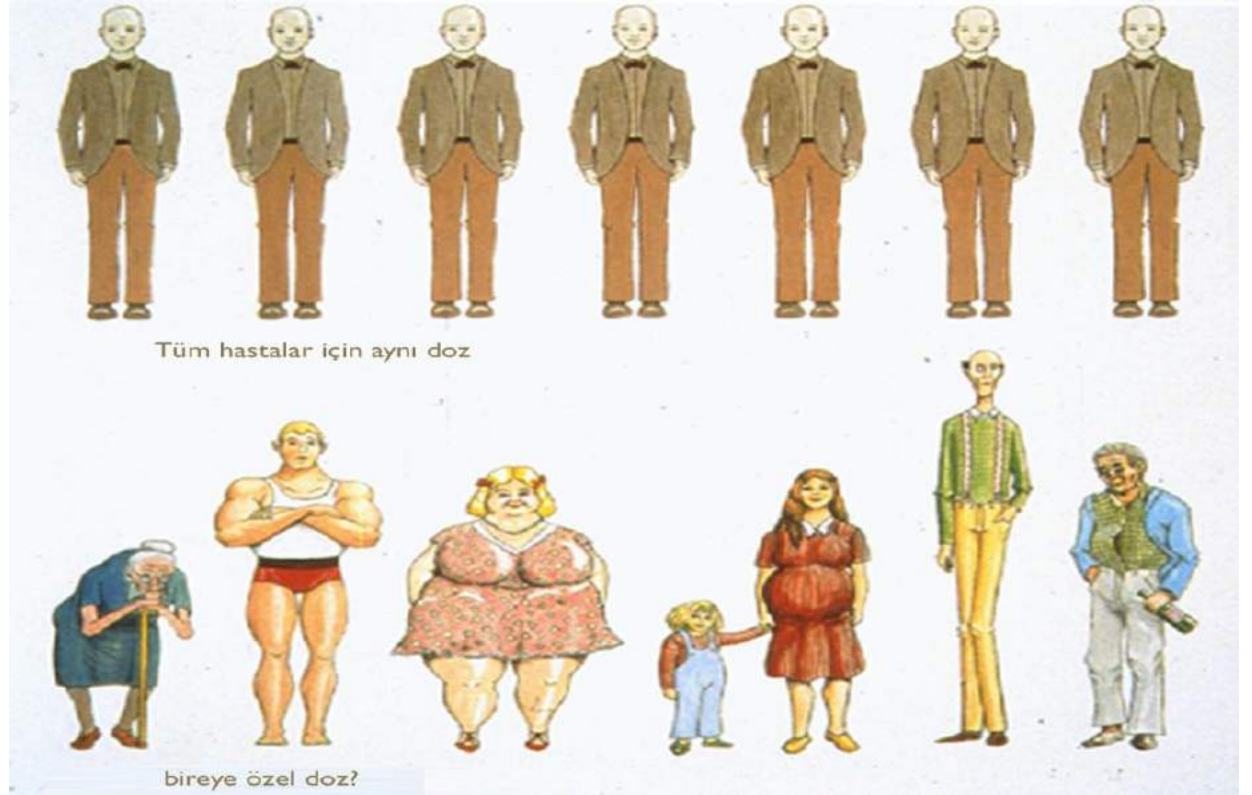
## YILLAR İTİBARIYLA DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	2008	2009	2010	2011	2012
İnsulinler ve analogları	289,4	388,3	437,5	437,1	497,4
Kan Şekerini Düşüren İlaçlar	401,5	482,1	444,6	428,8	370,0
Komplikasyonlar için kullanılan ilaçlar	1.716,0	2.913,0	3.091,0	3.258,0	3.042,0
<b>Toplam</b>	<b>2.406,8</b>	<b>3.783,3</b>	<b>3.973,1</b>	<b>4.123,9</b>	<b>3.909,4</b>

Kaynak: Sosyal Güvenlik Kurumu Bakış Açısıyla Diyabet, 2013

Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre

**Etkinlik**  
**Güvenlik**  
**Uygunluk**  
**Maliyet düşük**





Teşekkür ederim