

İnsülin ve insülin dışı enjektabl tedaviler Kime? Ne zaman? Nasıl?

Prof. Dr. Zeynep Oşar Siva
İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Enjektabl tedaviler

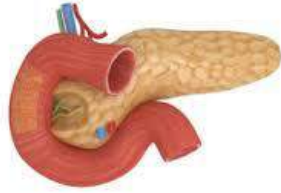
- İnsülinler
- GLP1 reseptör agonistleri

İnsülin tipleri

- **Hızlı etkili analoglar**
 - Lispro
 - Aspart
 - Glulisin
- **Kısa etkili analog**
 - Regüler
- **Orta etkili**
 - NPH
- **Bazal insülin analogları**
 - Detemir
 - Glargin U100
 - Glargin U100 biobenzer
 - Glargin U300 (Toujeo®)
 - *Degludeg*
- **Premixed insülinler**
 - NPH/regüler
70/30
 - Aspart/NPAsp:
30/70,50/50,70/30
 - Lispro/NPLsp:
25/75, 50/50
- **Koformülasyon**
 - DegludegAspart
70/30 (Ryzodeg®)

GLP-1'in etkileri

Pankreas



- β -hücreleri:
 - Nöral ve endokrin etki ile glukozaya bağımlı insülin sekresyonu: gen transkripsiyonu ve biosentez
 - β -hücrelerine farklılaşma, proliferasyon, neogenez
- α -hücreleri
 - Glukozaya bağımlı glukagon inhibisyonu
- δ -hücreleri:
 - Somatostatin sekresyonu

Gastrointestinal

- Mide boşalımında yavaşlama

MSS

- Direkt ve vagal etki ile gıda alımını azaltır, tokluk hissini arttırır.
- Periferik ve santral antiapoptotik, proliferatif, ve nöroprotektif etkiler
- Nörofonksiyonel defisiti azaltır, öğrenmeyi arttırır ve hafızayı düzenler.

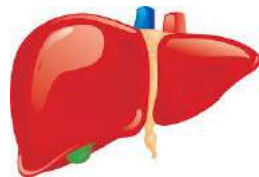


GLP-1'in etkileri-2



Hepatik

- Glukoneojenez ve glikojenoliz inhibisyonu
- Glikojenez artışı
- Hepatic insulin reseptör– GLUT2 kompleksinin endositozunda artış
- İnsulin receptor substrate-1 artışı
- Kas glukoz alımı ve glikojenezinde artış
- Yağ dokuda GLP-1 lipolitik etki, ama GLP-1RA ile glukoz alımında artış



Kardiyovasküler

- Kardiyoprotektif etki: direkt (GLP-1R) ve indirekt (GLP1 metabolitleri)
- İnfarkt alanında küçülme
- Duvar hareketlerinde ve LV fonksiyonlarında düzelme
- Glukoz alım artışı
- Sistemik vasküler rezistansta azalma
- Endotel fonksiyonlarında düzelme
- Aterosklerozda gerileme
- Renal Na ve su ekskresyonu
- Kan basıncında azalma?
- LDL ve TG de min azalma, HDL de min artış

GLP-1 RA

Kısa etkililer

- Exenatid
- Lixisenatid
- Liraglutid

Uzun etkililer

- Exenatid LAR
- Dulaglutid
- Albiglutid
- Semaglutid

İnsülin ile kombine

- LixiLan
- IDegLira

GLP-1 RA

Molekül	Piyasa Adı	Kullanım Şekli
Exenatide	Bayetta®	5 ve 10 µg günde 2 kez s.c
Liraglutide	Victoza®	0.6,1.2,1.8 mg günde bir kez s.c.
Lixisenatide	Lyxumia®	10, 20 ve 30 µg günde bir s.c.
Exenatide LAR	Bydureon®	Haftada bir 2 mg s.c.
Albiglutide	Tanzeum®	50 mg haftada bir kez s.c.
Dulaglutide	Trulicity®	0.75, 1.5 mg haftada bir s.c.
LixiLan	Soliqua®	33mcg ve 50mcg/100 IU
IDegLira	Xultophy®	3.6mg/100 IU

Kısa ve uzun etkili GLP-1 RA karşılaştırılması

Etki	Kısa etkili	Uzun etkili
Yarılanma ömrü	2-5 saat	> 12 saat
Açlık glukozu	Daha zayıf	Güçlü
Postprandial glukoz	Güçlü	Daha zayıf
Açlık insülin sekresyonu	Zayıf	Güçlü
PP insülin sekresyonu	Artma	Artma
Glukagon sekresyonu	Azalma	Azalma
Mide boşalma zamanı	Uzama	Daha zayıf etki
Kan basıncı	Azalma	Azalma
Kalp hızı	0-2 vuru/dak artış	2-5 vuru/dak artış
Vücut ağırlığı	-1-5 kg	-2-5 kg
Bulantı	%20-50 Yavaş gerileme	%20-40 Daha hızlı gerileme

C.Ü

6.1.2018

- 60 yaşında, erkek hasta, avukat.
- **3-4 aydır** halsizlik, gece sık idrara kalkma tanınıyor.
- Hipertansiyon dışında bilinen başka bir hastalığı yok.
- FM: Kilo: 105, VKI: **35 kg/m²**, **BÇ: 120 cm**, TA: 140/85 mmHg.
- Kullandığı ilaçlar: ACEI+HCT, atorvastatin ve ASA
- **AKŞ: 310 mg/dl**, **TKŞ: 200-300 mg/dl**, **A1c: %10.8**,
- İdrar: Sediment normal, MAÜ: 10 mg/g, Fundus: N
- ALT: 33 IU/dl, LDL: 120 mg/dl, **trigliserid: 340 mg/dl**
- **USG: Grade 3 hepatosteatoz**, EKG: N

**Hangi hastada hangi tedavi:
A1c temelli yaklaşıım**

Glycemic Control Algorithm



INDIVIDUALIZE GOALS

A1C ≤ 6.5% For patients without concurrent serious illness and at low hypoglycemic risk

A1C > 6.5% For patients with concurrent serious illness and at risk for hypoglycemia

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

- MET**
or other 1st-line agent
- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

- MET**
or other 1st-line agent + 2nd-line agent
- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal insulin
 - ✓ DPP-4i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

SYMPTOMS

NO YES

DUAL Therapy

OR

TRIPLE Therapy

INSULIN ± Other Agents

ADD OR INTENSIFY INSULIN
Refer to Insulin Algorithm

LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ⚠ Use with caution

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

PROGRESSION OF DISEASE

Yeni tanılı tip 2 diyabette tedavi

A1C is \geq %9

- İkili kombinasyon tedavisi
- Katabolik bulgular varsa (kilo kaybı, ketozis) tedavide insülin yer almalı.

**A1c \geq %10
ve/veya
AKŞ \geq 300 mg/dl**

- İnsülin \pm noninsülin ajanlar
- Kombine enjektabl tedavi

Kombine enjektabl tedavi algoritmi

Initiate Basal Insulin
Usually with metformin +/- other noninsulin agent

Start: 10 U/day or 0.1-0.2 U/kg/day
Adjust: 10-15% or 2-4 units once or twice weekly to reach FBG target
For hypo: Determine & address cause; if no clear reason for hypo,

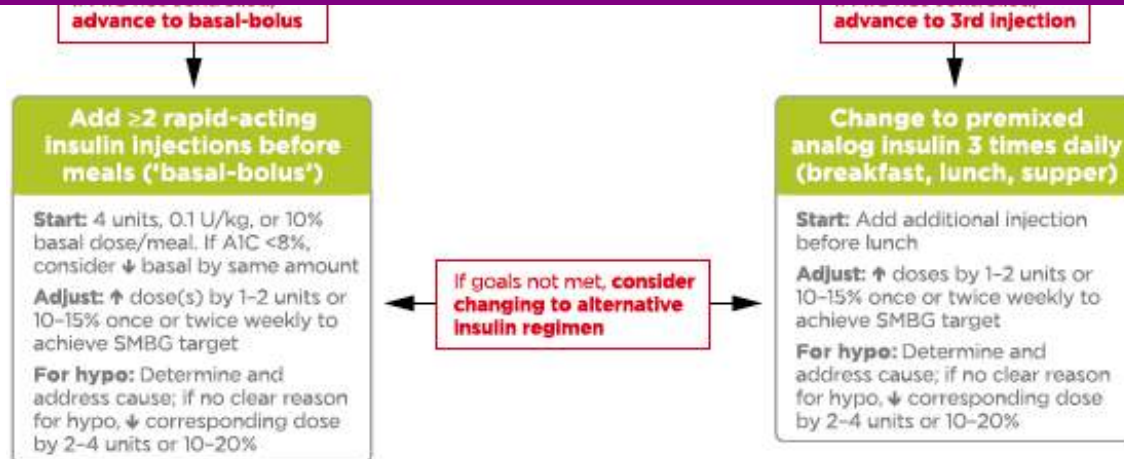
Bazal insülin başlanması:

Genellikle metformin +/- diğer noninsülin ajanlarla birlikte

Başlangıç dozu: 10 Ü/gün veya 0.1-0.2 Ü/kg/gün

Titrasyon: AKŞ hedefine ulaşına dek
%10-15 veya haftada 1-2 defa 2-4 Ü

Hipo durumunda: Nedenini ara! Dozu 4 Ü veya %10-20 azalt!



Algorithm for Adding/Intensifying Insulin



START BASAL (Long-Acting Insulin)

A1C < 8%

A1C > 8%

TDD 0.1-0.2 U/kg

TDD 0.2-0.3 U/kg

Insulin titration every 2-3 days to reach glycemic goal:

- Fixed regimen: Increase TDD by 2 U
- Adjustable regimen:
 - FBG > 180 mg/dL: add 20% of TDD
 - FBG 140-180 mg/dL: add 10% of TDD
 - FBG 110-139 mg/dL: add 1 unit
- If hypoglycemia, reduce TDD by:
 - BG < 70 mg/dL: 10% - 20%
 - BG < 40 mg/dL: 20% - 40%

Consider discontinuing or reducing sulfonylurea after starting basal insulin (basal analogs preferred to NPH)

*Glycemic Goal:

- <7% for most patients with T2D; fasting and premeal BG < 110 mg/dL; absence of hypoglycemia
- A1C and FBG targets may be adjusted based on patient's age, duration of diabetes, presence of comorbidities, diabetic complications, and hypoglycemia risk

INTENSIFY (Prandial Control)

Add GLP-1 RA
Or SGLT-2i
Or DPP-4i

Add Prandial Insulin

Basal Plus 1, Plus 2, Plus 3

Basal Bolus

- Begin prandial insulin before largest meal
- If not at goal, progress to injections before 2 or 3 meals

- Start: 10% of basal dose or 5 units

- Begin prandial insulin before each meal
- 50% Basal / 50% Prandial TDD 0.3-0.5 U/kg

- Start: 50% of TDD in three doses before meals

Glycemic Control Not at Goal*

Insulin titration every 2-3 days to reach glycemic goal:

- Increase prandial dose by 10% or 1-2 units if 2-h postprandial or next premeal glucose consistently > 140 mg/dL
- If hypoglycemia, reduce TDD basal and/or prandial insulin by:
 - BG consistently < 70 mg/dL: 10% - 20%
 - Severe hypoglycemia (requiring assistance from another person) or BG < 40 mg/dL: 20% - 40%

Bazal etkili insülinler ve etki süreleri

	Glargin U100 ve Biyobenzerler	Detemir	Glargin U300	Degludeg U100/U200
Etki başlangıcı	1.5±0.3 saat	30-60 dak	1.5±0.3 saat	30-90 dak
Etki süresi	22-24 saat	22-24 saat	>30 saat	42 saat
T _{1/2}	12.5 saat	6-8 saat	18-19 saat	25 saat
Steady state			3-5 gün	2-3 gün
A1c düşüşü (%)*			-0.4 (T1DM) -0.8 (T2DM)	-0.4 (T1DM) -1.3 (T2DM)
Kilo (kg) değişimi			-0.6 (T1DM) +0.2 (T2DM)	+0.2 (T1DM) -0.11 (T2DM)

* Glargin U100 ile karşılaştırmalı

Karşılaştırmalar

- Glargin ve detemirin glisemik kontrole etkisi NPH ile benzerdir. ama NPH insüline göre **daha az hipoglisemi ve nokturnal hipoglisemiye** neden olur.
- Glargin ve detemirin **PK/PD değişkenliği** NPH insüline göre düşüktür.
- Detemirin değişkenliği glargine göre düşüktür.
- Detemirin kilo arttırıcı etkisi glargine göre düşüktür.
- Glargin tip 2 DM'ta tek doz genellikle yeterlidir, bazen 2. bir doz gerekir, tip 1 diyabette 2 dozda daha iyi glisemik kontrol sağlar.
- Detemirin tip 1 ve tip 2 diyabette iki doz uygulaması gerekebilir.
- Glargin ile glargin biyobenzeri basaglar insülinin glisemik etkinliği, hipoglisemi riski ve kilo arttırıcı etkisi benzerdir.

İnsülin monoterapisi vs. İnsülin + OAD kombinasyonu: Etkinlik, kilo artışı, hipoglisemi

	İnsülin + Sulfonilüre	İnsülin + Metformin	İnsülin + Pioglitazon	İnsülin + DPP4I	İnsülin + α GI
A1c değişimi (%); p değeri	-1; <0.01	-0.9; <0.01	Veri yok	-0.4; 0.01	-0.4; <0.01
Kilo değişimi(kg); p değeri	0.4- 1.9; yok	-2.1; 0.01	+3.8; 0.01	(-0.7)–(+1.3); yok	-0.5; 0.26

Hipoglisemi:

İnsülin + sulfonilüre: 2.2-6.1 atak/olgu

İnsülin + Metformin: 2.0 to 2.6 atak/olgu

İnsülin + Pioglitazon: 15-90 vs. İnsülin monoterapisi: 9-75 toplam atak

- Bazal insüline OAD eklenmesi glisemik kontrole katkı sağlar.
- Total insülin gereksinimin azalması açısından olumlu etkilidir.
- Metformin kilo artışını önler.
- SÜ hipoglisemi riskini arttırır.

CÜ'de tedavi deęişiklięi

- Düşük kalorili beslenme+fiziksel aktivite artışı
- Detemir $105 \times 0.2 = 22$ Ü
- Metformin 2×1000 mg, dapagliflozin 10 mg, atorvastatin 20 mg, ASA: 80 mg
- Glukoz takibi ve doz titrasyonu

13.4.2018

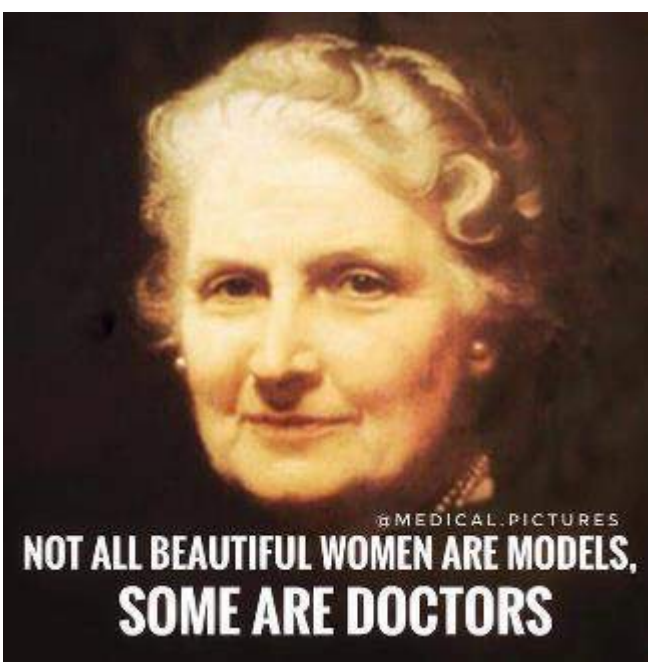
- A1c:%7, kilo: 95
- Son glargin U100 dozu 36 Ü



G. Y.

8.3.2012

- 65 yaşında kadın, ev hanımı
- Ciddi hiperglisemi yakınmaları
- 2003 yılında T2DM, hipertansiyon, dislipidemi, 2005'te sağ hemipleji, 2008'de kolesistektomi
- **Fizik Muayene:** Kilo 74, VKİ: 26 kg/m², Turgor azalmış, dil kuru, KB: 170/100 mmHg, Nb: 100/dak/düzensiz, sağ kolda kas gücü 3/5, her iki ayakta VD kayıp, monoflaman alınmıyor, distal nabızlar zayıf alınıyor. Diğer fizik muayene bulguları doğal



Mevcut tedavi

- Glargin 20 Ü
- Metformin 2000 mg
- Sitagliptin 100 mg
- Metoprolol, İrbestartan+HCT
- Klopidoğrel, Atorvastatin
- Alfalipoik asit, L-tiroksin, Sertralin

Laboratuvar bulguları

A1c	%11.1
AKŞ	431 mg/dl
Üre	68 mg/dl
Kreatinin	0.9 mg/dl
CKD-EPI	65 ml/dak/1.73m ²
Na ⁺	131 mEq/l
K ⁺	4.7 mEq/l
MAU	90 mg/g
TSH	0.012 µU/dl
Tg/Anti Tg	0.1 ng/14 İÜ

İlave tetkikler

- **Göz:** Proliferatif DR, fotokoagülasyon
- **EMG:** Aksonal duysal ve motor polinöropati
- **Periferik arter Doppler:** PAH bulguları
- **EKG:** NSR, iskemi bulgusu yok
- **Holter:** AF atakları
- **EKO:** EF %60, LVH, LVDD

Durum tespiti

- T2DM: Kötü regüle
- Makrovasküler hastalık
 - SVH
 - PAH
 - İKH ?
- Mikrovasküler Hastalık
 - Retinopati
 - Nöropati
 - Nefropati

Algorithm for Adding/Intensifying Insulin



START BASAL (Long-Acting Insulin)

A1C < 8%

A1C > 8%

TDD 0.1-0.2 U/kg

TDD 0.2-0.3 U/kg

Insulin titration every 2-3 days to reach glycemic goal:

- Fixed regimen: Increase TDD by 2 U
- Adjustable regimen:
 - FBG > 180 mg/dL: add 20% of TDD
 - FBG 140-180 mg/dL: add 10% of TDD
 - FBG 110-139 mg/dL: add 1 unit
- If hypoglycemia, reduce TDD by:
 - BG < 70 mg/dL: 10% - 20%
 - BG < 40 mg/dL: 20% - 40%

Consider discontinuing or reducing sulfonylurea after starting basal insulin (basal analogs preferred to NPH)

*Glycemic Goal:

- <7% for most patients with T2D; fasting and premeal BG < 110 mg/dL; absence of hypoglycemia
- A1C and FBG targets may be adjusted based on patient's age, duration of diabetes, presence of comorbidities, diabetic complications, and hypoglycemia risk

INTENSIFY (Prandial Control)

Bazal bolus tedavisi:

- Her öğünden önce prandiyal insülin
- Total doz: 0.3-0.5 Ü/kg
- %50 bazal, %50 prandiyal
- Titrasyon: 2-3 günde bir, 2. saat TKŞ düzeyine göre 1-2Ü veya %10 arttır.
- Hipoglisemi:<70 ise %10-20, <40/ağır ise %20-40 azalt.

- Severe hypoglycemia (requiring assistance from another person) or BG < 40 mg/dL: 20% - 40%

Kombine enjektabl tedavi algoritmi

Initiate Basal Insulin
Usually with metformin +/- other noninsulin agent

Start: 10 U/day or 0.1-0.2 U/kg/day
Adjust: 10-15% or 2-4 units once or twice weekly to reach FBG target
For hypo: Determine & address cause; if no clear reason for hypo, ↓ dose by 4 units or 10-20%

If A1C not controlled, **consider combination injectable therapy**

Add GLP-1 RA

If not tolerated or A1C target not reached, change to 2 injection insulin regimen

If goals not met, **consider changing to alternative insulin regimen**

Change to premixed insulin twice daily (before breakfast and supper)

Start: Divide current basal dose into ½ AM, ½ PM or ⅓ AM, ⅓ PM
Adjust: ↑ dose by 1-2 units or 10-15% once or twice weekly until SMBG target reached
For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2-4 units or 10-20%

If A1C not controlled, **advance to 3rd injection**

Change to premixed analog insulin 3 times daily (breakfast, lunch, supper)

Start: Add additional injection before lunch
Adjust: ↑ doses by 1-2 units or 10-15% once or twice weekly to achieve SMBG target
For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2-4 units or 10-20%

Majör öğüne tek doz hızlı etkili insülin ekle:

Başlangıç: 4Ü, 0.1 Ü/kg veya bazal dozun %10'u. A1c <%8 ise bazal dozunu aynı miktarda azalt.

Titrasyon: Hedefe ulaşana dek haftada 1-2 kez 1-2 Ü veya %10-15 arttır

Hipo: Nedenini araştır, bulamazsan 2-4 Ü veya %10-20 azalt.

Hedefe ulaşamazsan bazal-bolus tedaviye geç.

Planlanan diyabet tedavisi

- Hospitalizasyon, sıvı ve elektrolit replasmanı, iv insülin infüzyonu 24 saat süreyle
- **Yoğun insülin tedavisi:**
 - **Bazal:** Glargin 24Ü
 - **Bolus:** 4+4+4
 - Sitagliptin, gliklazid kesildi.
 - 4 kez kapiller glukoz takibi ve doz titrasyonu

izlem

11.10.2013

- Glargin 38 Ü, Aspart 8+10+10 Ü
- **A1c:** %8
- **Sabah AKŞ:** 80-160 mg/dl
- **Akşam AKŞ:** 180-250 mg/dl
- **TKŞ:** 120-200 mg/dl
- Haftada 2-3 kez **gece** hipoglisemisi
- **Kreatinin** 1.02 mg/dl, **CKD-EPI:** 58 ml/dak/1.73m²
- **MAÜ:** 40 mg/g kreatinin

Tedavi deęiřiklięi ve izlem

- Glargin Akşam dozu %10 azaltıldı ve sabaha k bir doz eklendi: Glargin 6+34 

Tarih	A1c (%)
13.2.2015	7.8
20.1.2015	7.2
15.9.2015	6.5
25.4.2016	8.9
3.11.2016	7.6

2.5.2017

- **Son 3-4 aydır haftada 1-2 kez gece hipoglisemisi**
- **Hafıza kaybı, ilgisizlik, iştahsızlık**
- **A1c %6.98, CKD-EPI: 58 ml/dak/1.73m²**
- **Glargin: 8+38**
- **Aspart: 6+10+10**

Sorun

- Fazla iyi glisemik kontrol
- Sık hipoglisemi
- Gece hipoglisemileri
- Kognitif disfonksiyon

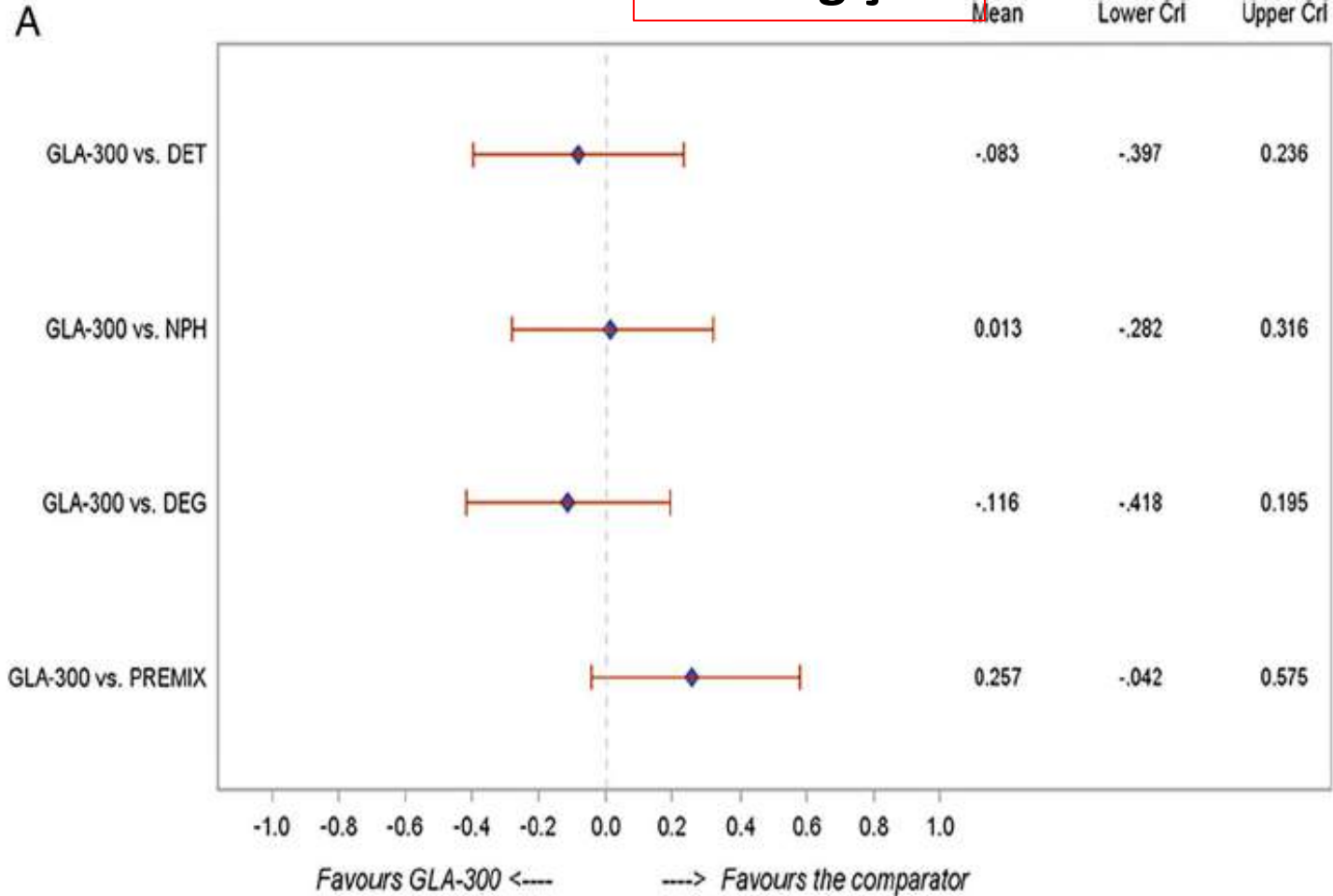
Bazal insülinlerin özellikleri

	Glargin U100 ve Biyobenzerleri	Detemir	Glargin U300	Degludeg U100/U200
Etki başlangıcı	1.5±0.3 saat	30-60 dak	1.5±0.3 saat	30-90 dak
Etki süresi	22-24 saat	22-24 saat	>30 saat	42 saat
T _{1/2}	12.5 saat	6-8 saat	18-19 saat	25 saat
Steady state			3-5 gün	2-3 gün

* Glargin U100 ile karşılaştırmalı

Glargin U300'ün diğer bazal insülin tedavileri ile karşılaştırmalı etkinlik ve güvenliliği: network meta-analiz

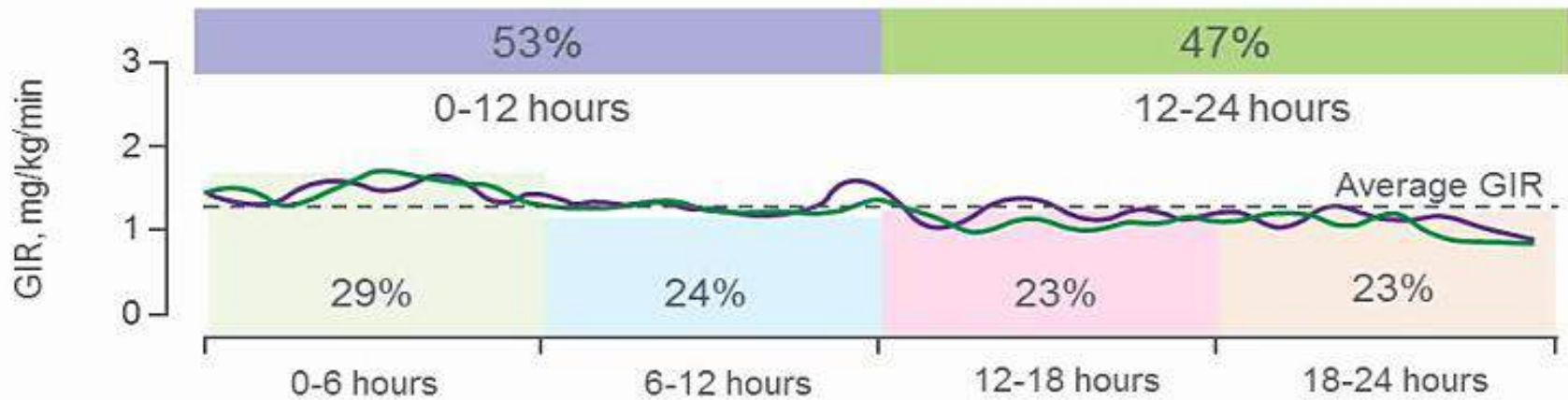
A1c değişimi



**İstatistiksel olarak anlamlı

Freemantle N et al. BMJ Open 2016;6:e009421

U-300 kullanan olgularda 24 saatlik glukoz seyri



ORIGINAL RESEARCH

Treatment Dosing Patterns and Clinical Outcomes for Patients with Type 2 Diabetes Starting or Switching to Treatment with Insulin Glargine (300 Units per Milliliter) in a Real-World Setting: A Retrospective Observational Study

Shaloo Gupta · Hongwei Wang · Neil Skolnik · Liyue Tong ·

Ryan M. Liebert · Lulu K. Lee · Peter Stella · Anna Cali ·

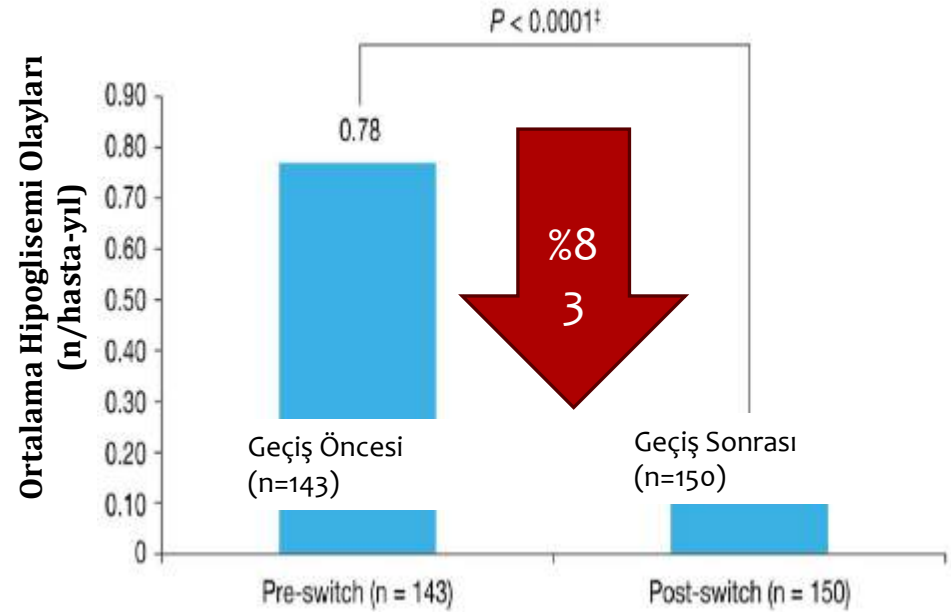
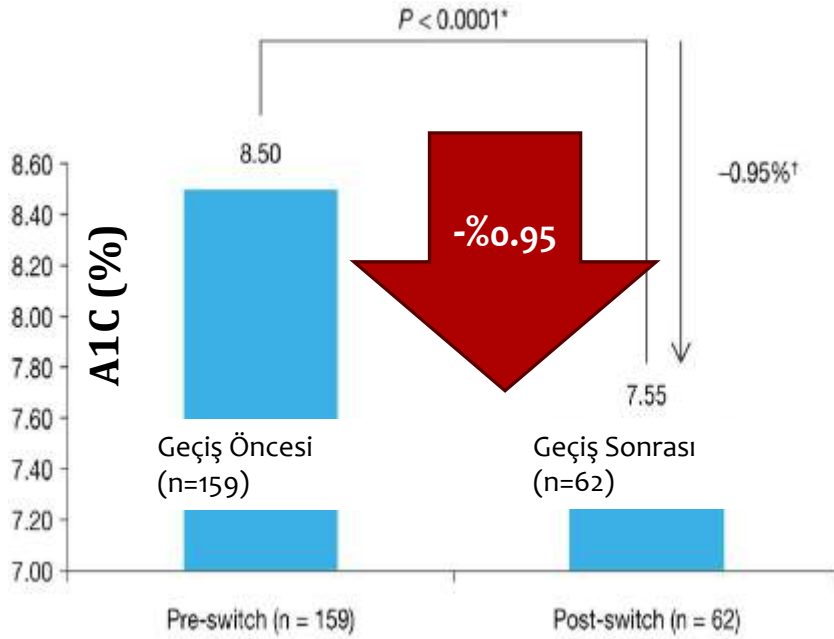
Ronald Preblich

Received: October 26, 2017

© The Author(s) 2017. This article is an open access publication

- * Retrospektif gözlemsel çalışma
- * Daha önce insülin tedavisi almayan 390 T2DM olgu (Gla300: 298, Gla100:92 olgu) ve
- * Gla-100 veya detemir tedavisinden Gla-300 tedavisine geçiş yapan 163 hasta çalışmaya dahil edilmiş. (%72.4 Gla-100, %27.6 Detemir tedavisi)

U300 tedavisine geçiş sonrasında glukoz kontrolü ve hipoglisemi riskinde azalma



Değişiklik

15.1.2018

- Glargin U300 ve total dozda hipo nedeniyle %10 azaltma: 40 Ü
- Aspart: 8+10+10 Ü

12.4.2018

- A1c: %7.3
- Gece hipoglisemisi yok
- Gündüz hafif hipoglisemi ayda 1-2 kez.



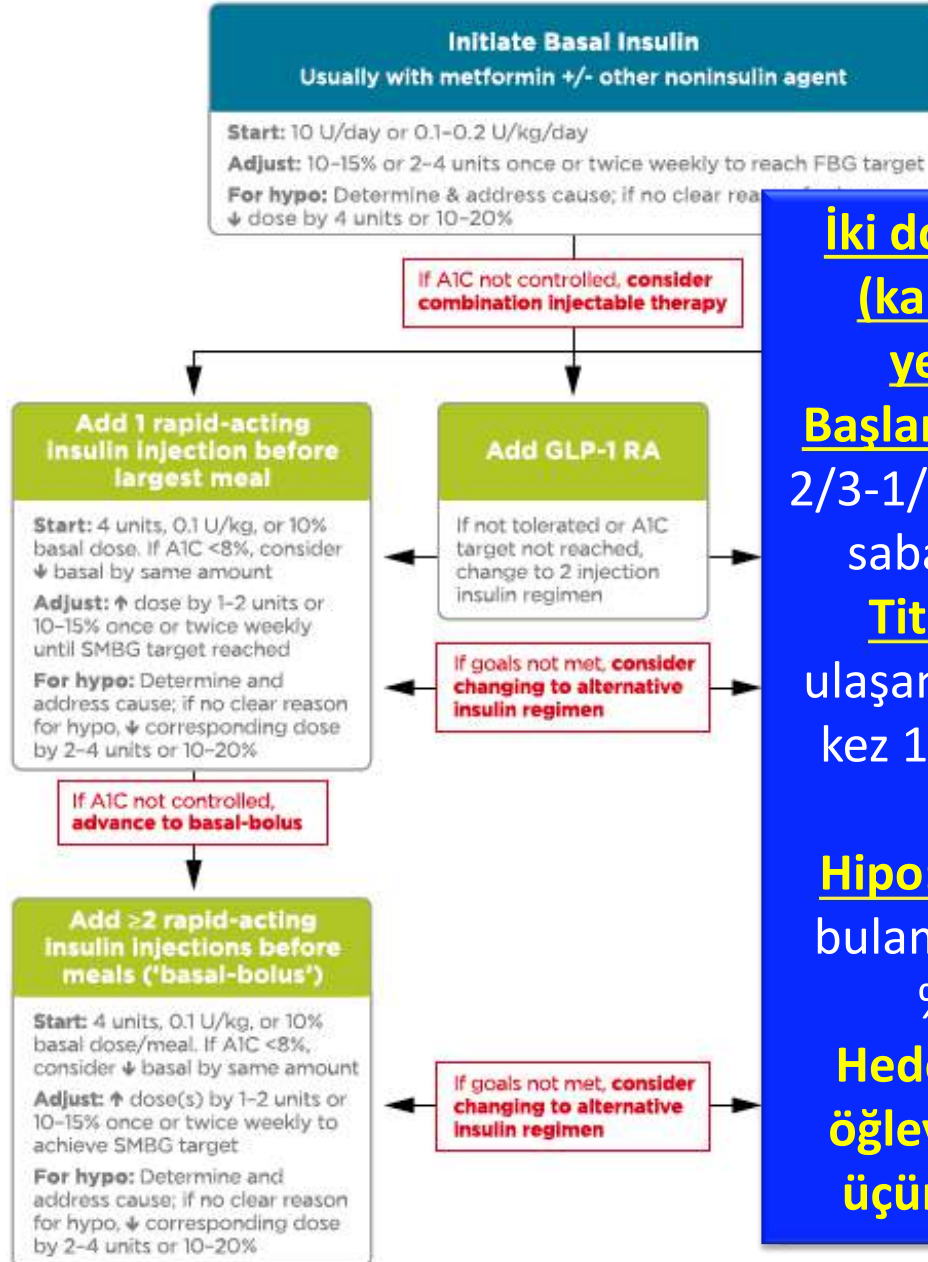
T.E.

- 62 yaşında, erkek, tekstilci
- Her iki ayakta uyutmayan yanma ve elektrik çarpmalarından yakınıyor.
- 12 yıldan beri bilinen T2DM. Hipertansiyon, dislipidemi, üç damar by pass.
- Açlık ve tokluk KŞ 180-320 mg/dl, A1c %8.6.
- Tedavi: Levemir 16+56Ü, metformin, rosuvastatin, valsartan+HCT, ASA, metaprolol, pregabalin, alfalipoik asit.

Evde glukoz takibi sonuçları

Gün	Sabah aç	Öğle tok	Akşam tok	Gece
1	165	188	252	
2	236	264	334	45
3	276	179	270	60

Kombine enjektabl tedavi algoritmi



İki doz karışım insülin (kahvaltı ve akşam yemeği öncesi):

Başlangıç: Bazal dozunu 2/3-1/3 veya 1/2-1/2 böl, sabah ve akşam ver.

Titrasyon: Hedefe ulaşana dek haftada 1-2 kez 1-2 Ü veya %10-15 arttır

Hipo: Nedenini araştır, bulamazsan 2-4 Ü veya %10-20 azalt.

Hedefe ulaşamazsan öğleye aynı prensiple üçüncü bir doz ekle.

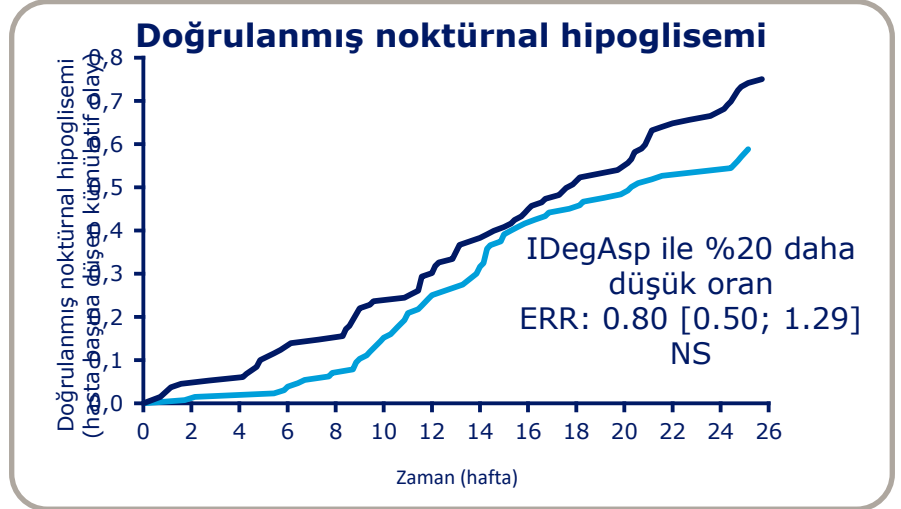
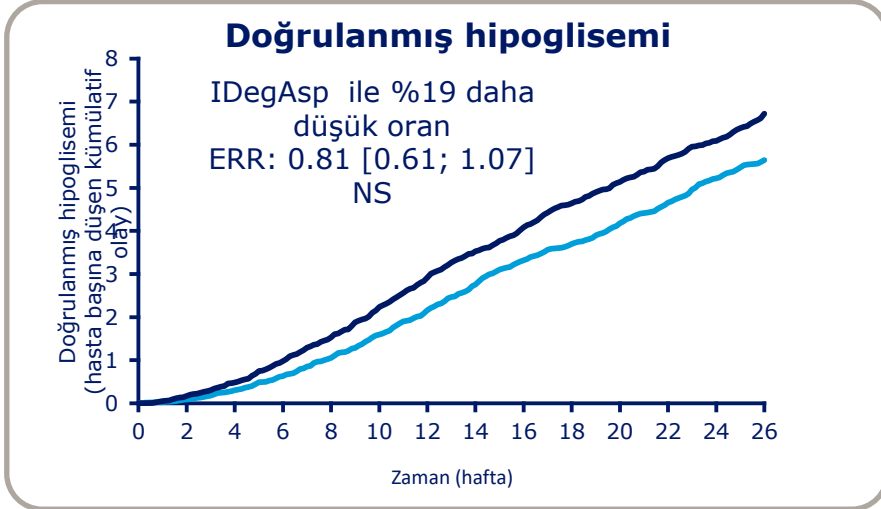
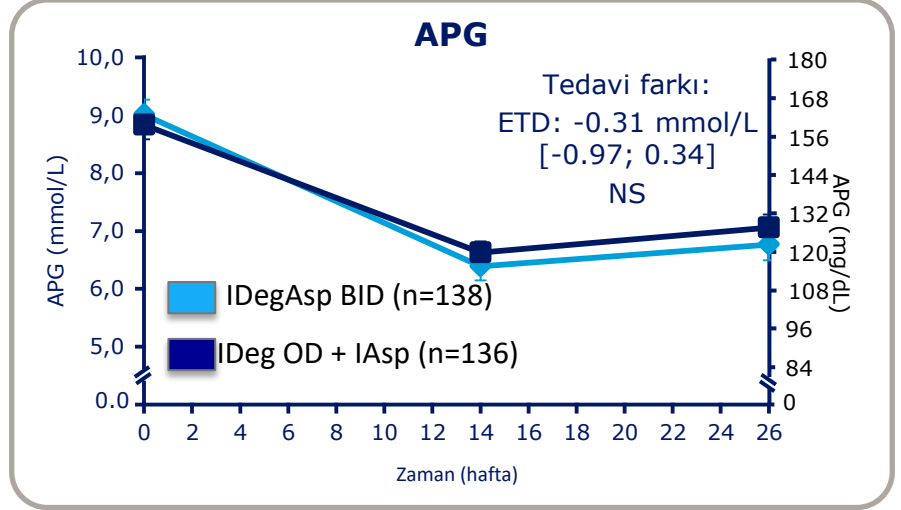
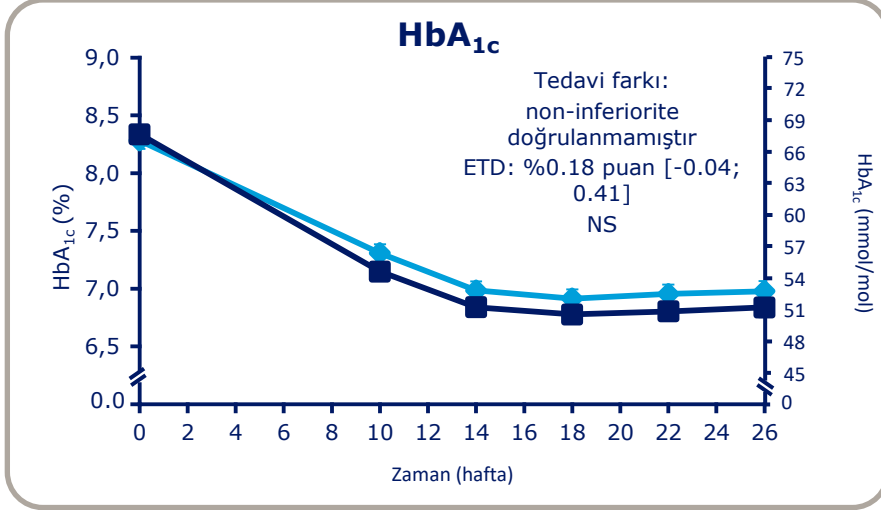
İnsülin tipleri

- **Hızlı etkili analoglar**
 - Lispro
 - Aspart
 - Glulisin
- **Kısa etkili analog**
 - Regüler
- **Orta etkili analog**
 - NPH
- **Bazal insülin analogları**
 - Detemir
 - Glargin U100
 - Glargin U100 biobenzer
 - Glargin U300
 - Degludeg
- **Premixed insülinler**
 - NPH/regüler
 - Aspart/NPAsp:
 - Lispro/NPLispro
- **Koformülasyon**
 - DegludegAspart 70/30

Kısa ve bazal etkili insülin koformülasyonu

	Degludeg/Aspart
Etki başlangıcı	Aspart insüline bağlı pik etki ~80 dakikada
Etki süresi	Degludeg ile bazal etki stabil ve 24 saatten uzun
$T_{1/2}$	Bildirilmemiş
Steady state	2-3 gün

İnsülin kullanmakta olan T2DM'ta IDegAsp: BOOST TWICE-DAILY vs Bazal-Bolus



Hastada tedavi deęişiklięi

- **IDegAsp 72Ü/2=36 + 36 Ü** başlandı.
- Sabah+akşam açlık glukoz ölçümleri istendi.
- Doz arttırımı konusunda eğitim verildi.
- 4 ay sonra kontrole geldiğinde **A1c %7.2** bulundu.
- Son insülin dozu **32+36Ü**

B.T.

- 42 yaşında erkek hasta, 3 yıldır bilinen T2DM
- Uyku apnesi, halsizlik ve sinirlilik tanınıyor.
- Metformin 2000 mg, pioglitazon 30mg, glargin insülin 40 Ü, lispro 3 kez 20 Ü
- Bariatrik cerrahi istiyor.
- FM: 110 kg, BMI: 36 kg/m², BÇ: 120 cm, TA: 160/100 mmHg. Başka bir özellik yok.
- A1c: %9, Triglicerid: 1000 mg/dl, Tüm glukoz değerleri 200-350 mg/dl.
- Batın USG: Grade 3 hepatosteatoz.
- EKG: N

Glycemic Control Algorithm



INDIVIDUALIZE GOALS

A1C ≤ 6.5% For patients without concurrent serious illness and at low hypoglycemic risk

A1C > 6.5% For patients with concurrent serious illness and at risk for hypoglycemia

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

- MET**
or other 1st-line agent
- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

- MET**
or other 1st-line agent + 2nd-line agent
- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal insulin
 - ✓ DPP-4i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

SYMPTOMS

NO YES

DUAL Therapy

OR

TRIPLE Therapy

INSULIN ± Other Agents

ADD OR INTENSIFY INSULIN

Refer to Insulin Algorithm

LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ⚠ Use with caution

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

PROGRESSION OF DISEASE

	Efficacy*	Hypoglycemia	Weight Change	CV Effects		Cost	Oral/SQ	Renal Effects		Additional Considerations	
				ASCVD	CHF			Progression of DKD	Dosing/Use considerations		
Metformin	High	No	Neutral (Potential for Modest Loss)	Potential Benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicated with eGFR <30 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) Potential for B12 deficiency 	
SGLT-2 Inhibitors	Intermediate	No	Loss	Benefit: canagliflozin, empagliflozin [†]	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	High	Oral	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	<ul style="list-style-type: none"> Canagliflozin: not recommended with eGFR <45 Dapagliflozin: not recommended with eGFR <60; contraindicated with eGFR <30 Empagliflozin: contraindicated with eGFR <30 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Risk of amputation (canagliflozin) Risk of bone fractures (canagliflozin) DKA risk (all agents, rare in T2DM) Genitourinary infections Risk of volume depletion, hypotension 	
GLP-1 RAs	Yüksek	Yok	Kayıp	Nötral: Lixisenatid, exenatid/LAR Yarar: Liraglutid	Nötral	High	SQ	Yarar: Liraglutid	<ul style="list-style-type: none"> Exenatid:eGFR<30 kullanma! Lixisenatid: eGFR<30 dikkat! RY varsa YE riski artar! 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Blackbox: Tiroid C-hücre tm riski (Lira-, albi-, dulaglutid, exenatid/-LAR) Gİ YE sık (bulantı, kusma, diare) Enjeksiyon yeri reaksiyonu ?Akut pankreatit riski 	
DPP-4 Inhibitors	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential Risk: saxagliptin, alogliptin	High	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Renal dose adjustment required; can be used in renal impairment 	<ul style="list-style-type: none"> Joint pain 	
Thiazolidinediones	High	No	Gain	Potential Benefit: pioglitazone	Increased Risk	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> No dose adjustment required Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone) Fluid retention (edema; heart failure) Benefit in NASH Risk of bone fractures Bladder cancer (pioglitazone) ↑LDL cholesterol (rosiglitazone) 	
Sulfonylureas (2nd Generation)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Glyburide: not recommended Glipizide & glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Special Warning on increased risk of cardiovascular mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide) 	
Insulin	Human Insulin	Highest	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	SQ	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response 	<ul style="list-style-type: none"> Injection site reactions Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs
	Analog					High	SQ				

GLP-1 RA

Kısa etkililer

- **Exenatid**
- Lixisenatid
- **Liraglutid**

Uzun etkililer

- Exenatid LAR
- **Dulaglutid**
- Albiglutid
- Semaglutid

İnsülin ile kombine

- **LixiLan**
- IDegLira

Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus (Review)

Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 7

<http://www.thecochranelibrary.com>

Cochrane Analizine Dahil Edilen Çalışmalar

- **17 Çalışma; n=6899; max çalışma süresi 30 hafta**
 - **4 çalışma exenatid ile:**
 - 2 doz /gün vs. haftada bir exenatid,
 - Haftada bir exenatid vs. insulin glargine
 - Haftada bir exenatid vs. sitagliptin ve pioglitazone
 - **8 çalışma liraglutide ile:**
 - Liraglutid vs. exenatid, rosiglitazon, glargin, sitagliptin ve glimepirid
 - 2 taspoglutid vs. plasebo
 - 1 lixisenatid vs. plasebo
 - 1 albiglutide vs. plasebo
 - 1 LY2189265 vs. plasebo

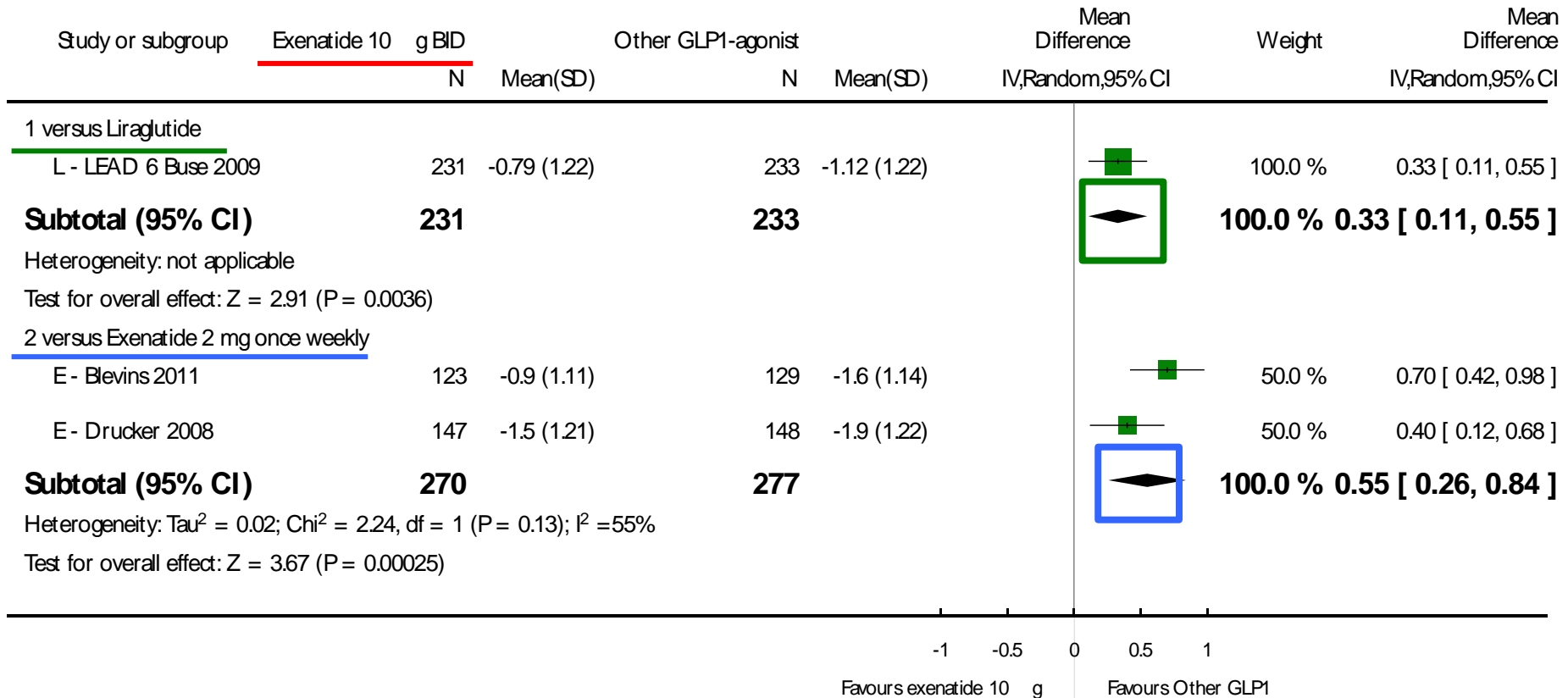
A1c değişimi

Analysis 20.1. Comparison 20 GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist, Outcome 1 HbA1c.

Review: Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus

Comparison: 20 GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist

Outcome: 1 HbA1c



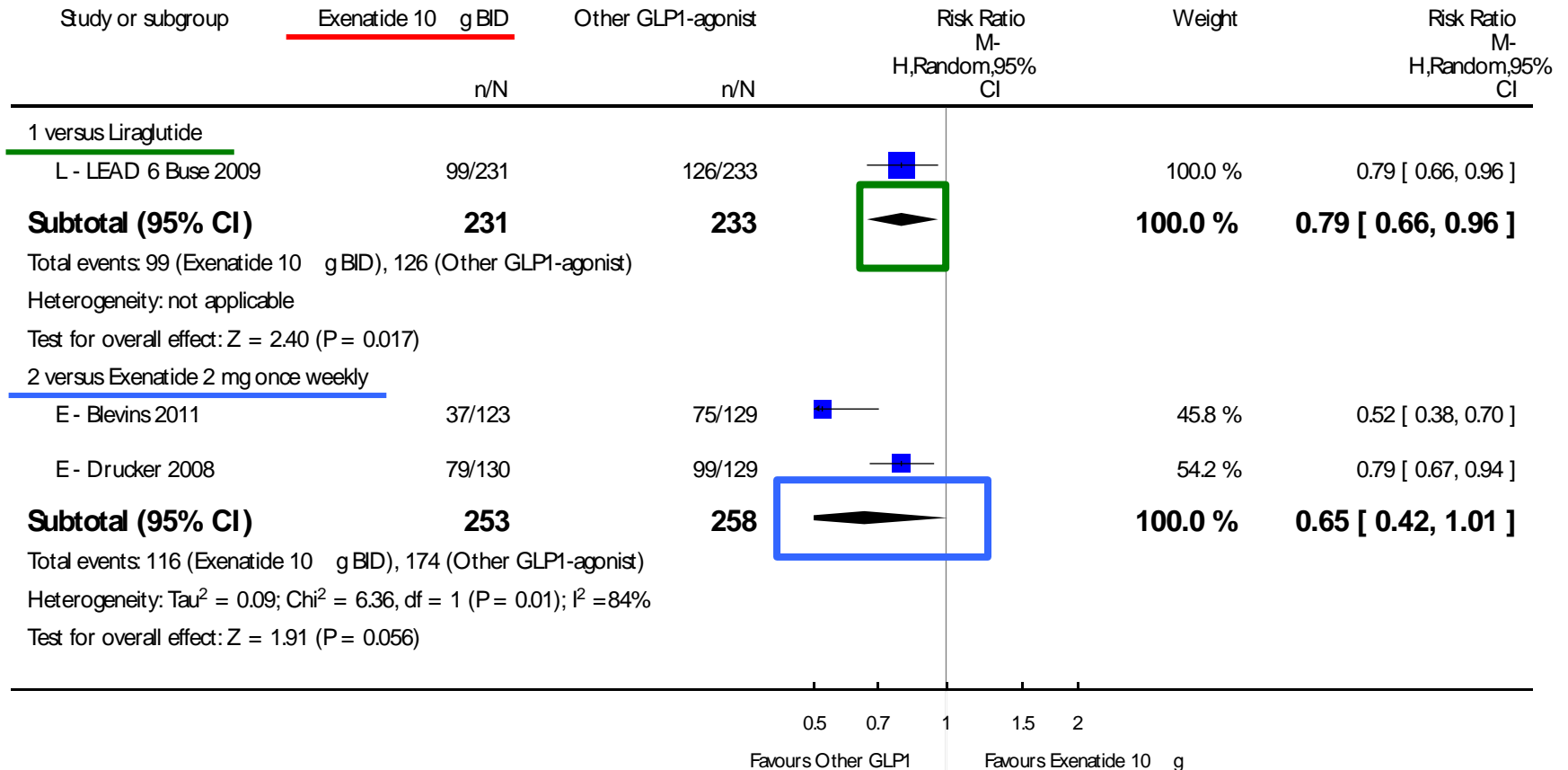
A1c <7 olguların oranı

Analysis 20.2. Comparison 20 GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist, Outcome 2 HbA1c < 7%

Review: Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus

Comparison: 20 GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist

Outcome: 2 HbA1c < 7%



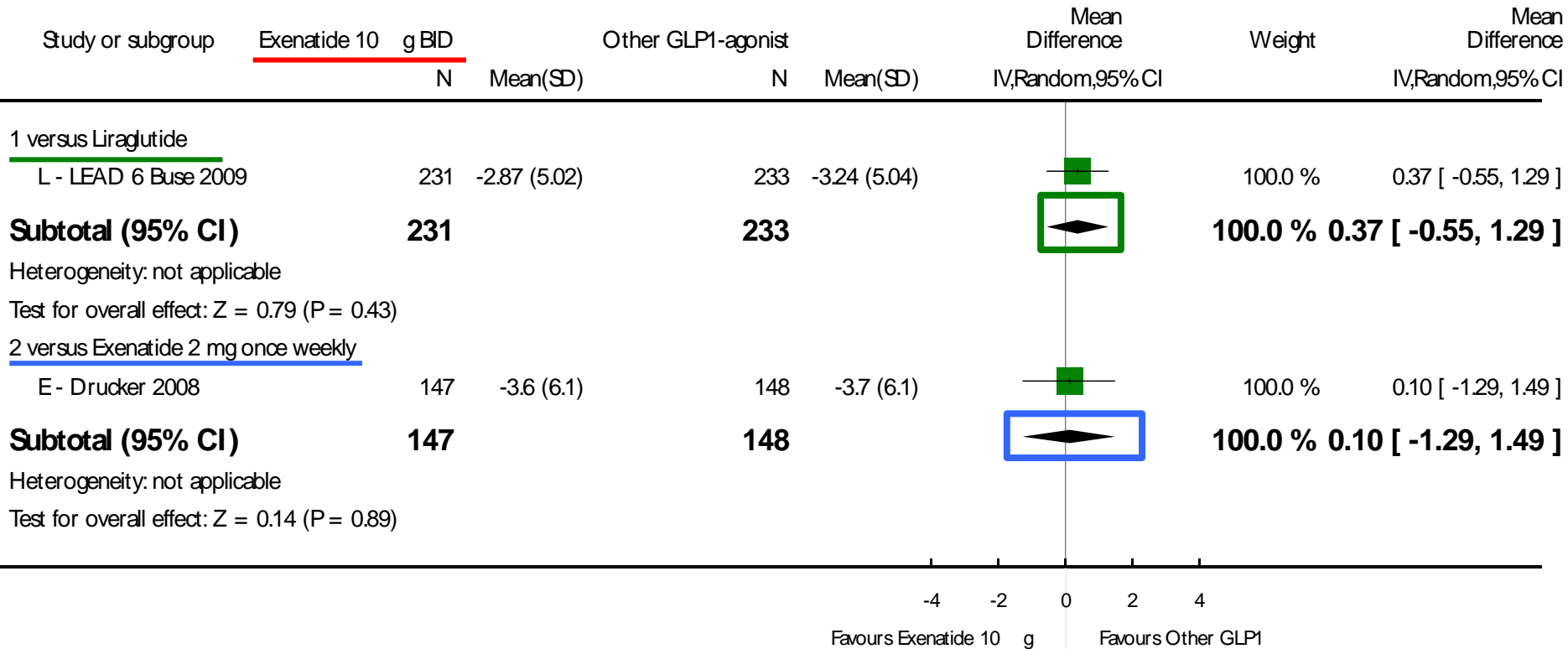
Kilo değişimi

Analysis 20.5. Comparison 20 GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist, Outcome 5 Weight change.

Review: Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus

Comparison: 20 GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist

Outcome: 5 Weight change



BEGIN:Victoza add on

Bazal insülin ile kontrol edilemeyenlerde liraglutidin etkisi

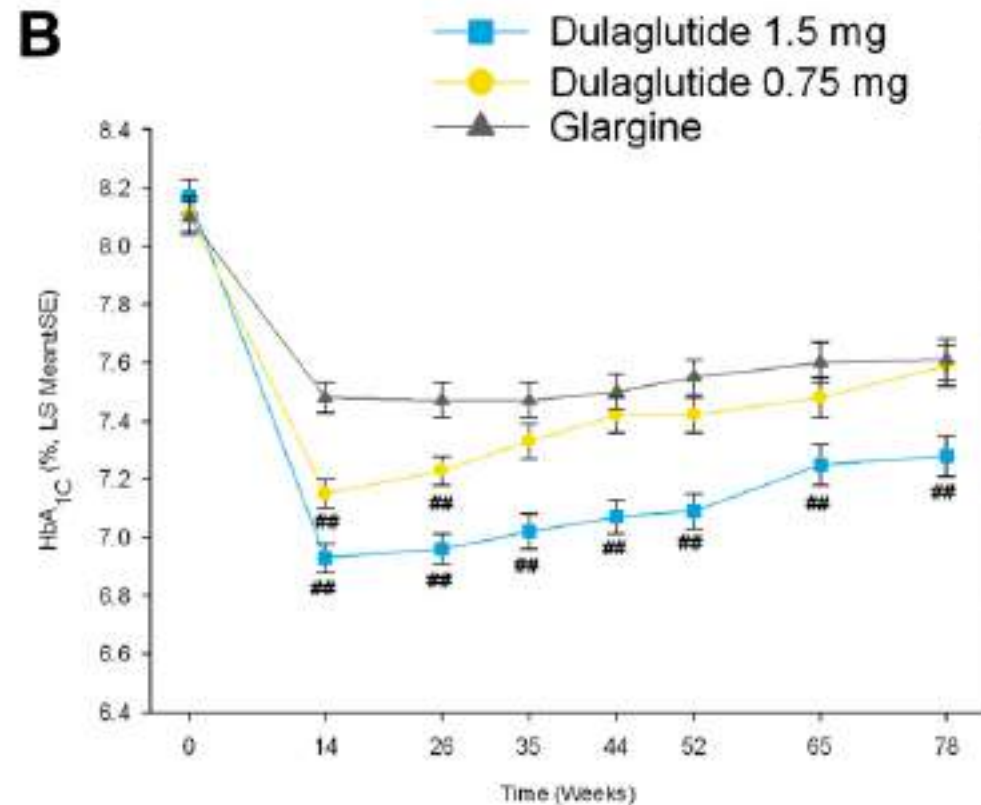
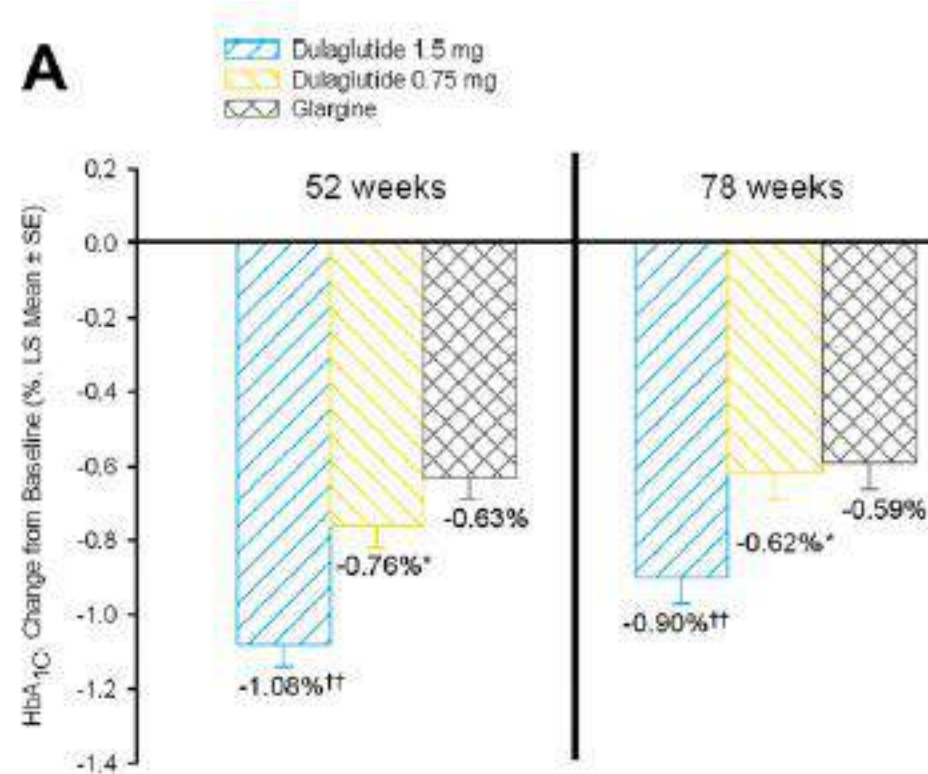
- **Ideg+lira+met** vs. **Ideg+Asp+met**
- **İnsülin degludeg + liraglutid:**
 - **A1c düşüşü: %0.74**
 - **Kilo farkı: -3.75**
 - **Gece hipoglisemisi ve total hipoglisemi sıklığında fark: -%87.**
 - **GIS YE farkı lira+Ideg grubunda daha fazla ama geçici.**

Tedavide Değişiklik

- Kalori kısıtladı.
- Sitagliptin kesildi, pio ve met devam ettirildi.
- Liraglutid 0.6 mg başlandı, 1.2 mg'a arttırılınca total insülin dozu %10 azaltıldı.
- Liraglutid 1.8 mg'a arttırıldı.
- Lispro 15 gün içinde azaltılarak kesildi.
- 15 günde 6 kg verdi. Trigliserid 350 mg/dl.
- KŞ regüle seyrediyor.

Uzun etkili GLP1-RA?

Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2)



A1C değişimi

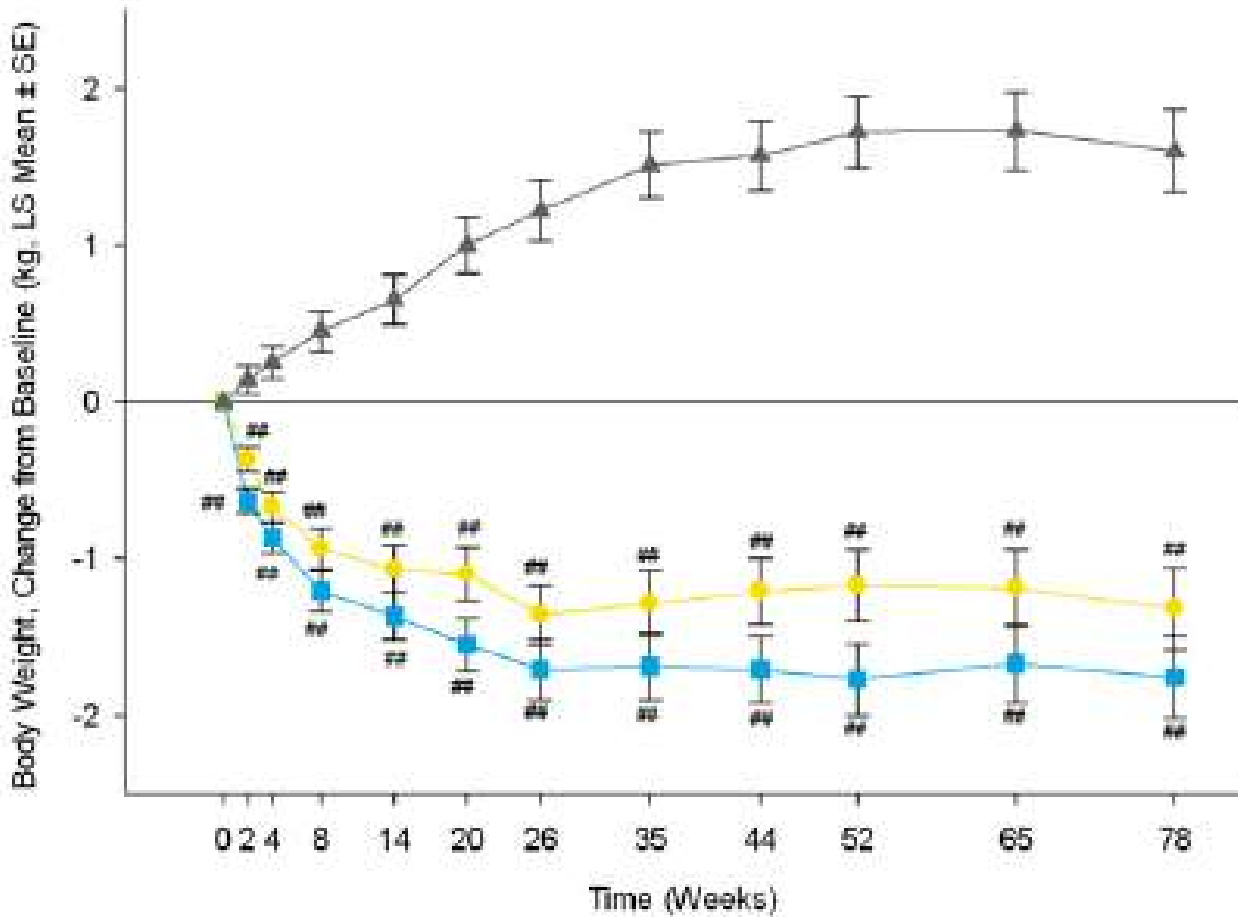
AWARD-2 Çalışması

Hipoglisemi verileri

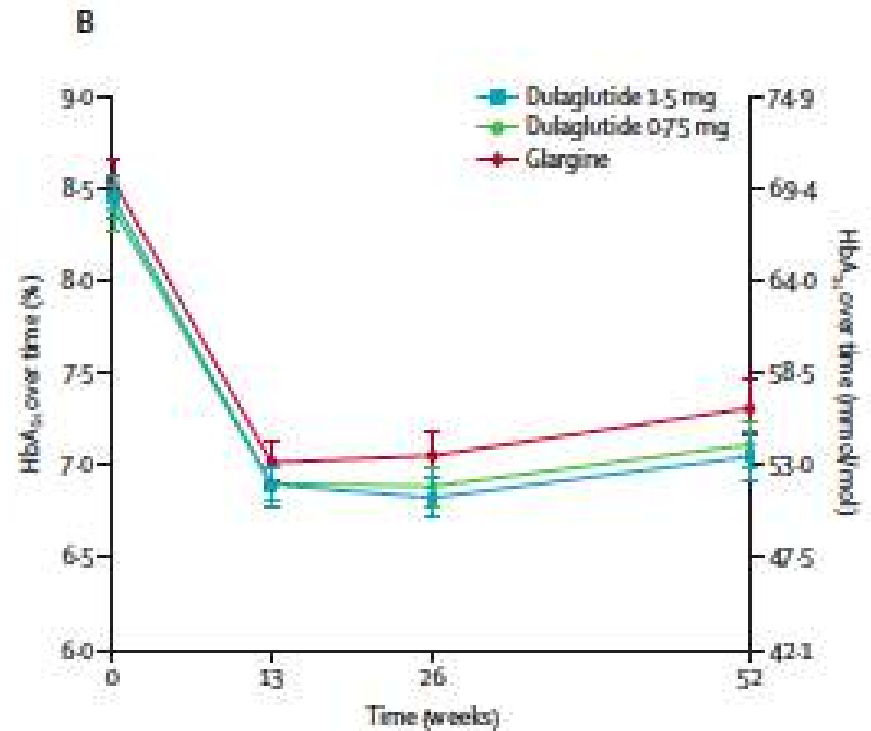
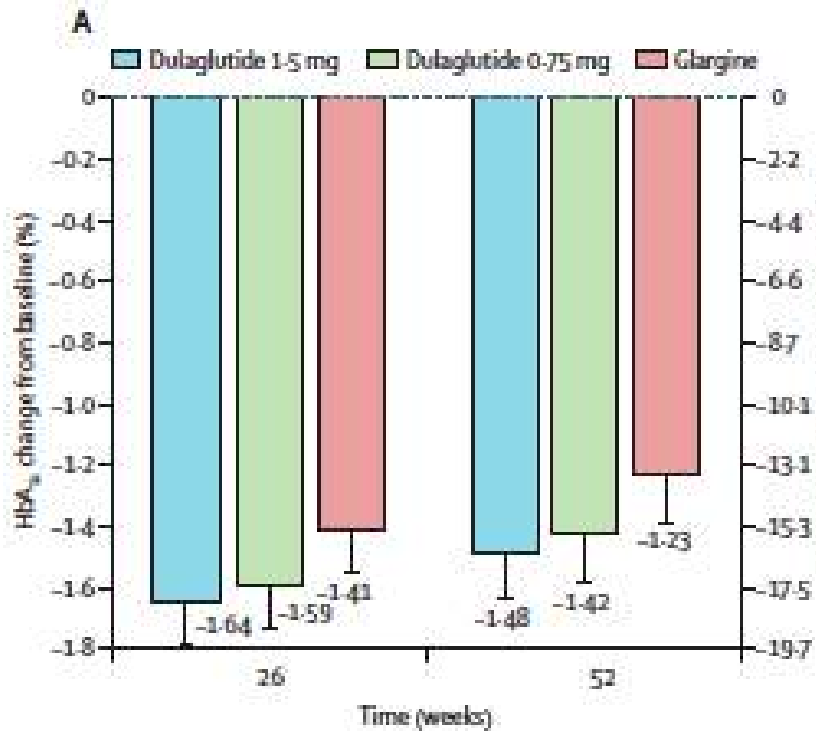
	Dulaglutid 1.5 mg	Dulaglutid 0.75 mg	Glargin	p
Total (%)	55.3	54.4	69.1	0.001*
Total (atak/hasta/yıl)	5.2*	4.8	7.9	0.002*
Nokturnal (atak/hasta/yıl)	0.9	0.7	2.1	0.001*

AWARD-2 Çalışması

Kilo değişimi verileri



Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study.



A1C değişimi

Sabit doz bazal insülin + GLP-1 RA kombinasyonları: Metaanaliz

8 çalışmaya katılan 5732 olgu.

- Bazal insülin → Bazal + GLP-1 RA hazır kombinasyon
 - A1c'de %0.72 azalma (%95 CI -1.03 -0.41)
 - Ağırlıkta 2.35 kg azalma (%95 CI -3.52 -1.19)
 - Hipo riskinde azalma (OR 0.7)
 - Bulantı yakınmasında artış (OR 6.89)
- GLP-1 RA → Bazal + GLP-1 RA hazır kombinasyon
 - A1c'de %0.94 azalma (%95 CI -1.11 -0.7)
 - Ağırlıkta 2.89 kg artma (%95 CI 2.17 – 3.61)

Tip 2 diyabet tedavisinde GLP-1 reseptör agonisti ile bazal insülin kombinasyonunun yeri: Metaanaliz

- 15 çalışma (N=4348)
- Diğer tedavilere göre **HbA1c farkı $-\%0.44$** (95% CI $-0.60 - -0.29$)
- Hedef HbA1c $\%7.0$ 'ye ulaşma oranı yüksek (RR 1.92; 95% CI 1.43 - 2.56)
- **Hipoglisemi riski düşük** (0.99; 0.76 - 1.29)
- **Ortalama kilo kaybı: -3.22 kg** ($-4.90 - -1.54$)
- **Bazal-bolus insulin tedavisine göre:** HbA1c $-\%0.1$ ($-0.17 - -0.02$), hipoglisemi riski düşük (0.67, 0.56 - 0.80), ve kilo azalıyor (-5.66 kg; $-9.8 - -1.51$).

Bazal etkili insülin - GLP-1 RA koformülasyonu

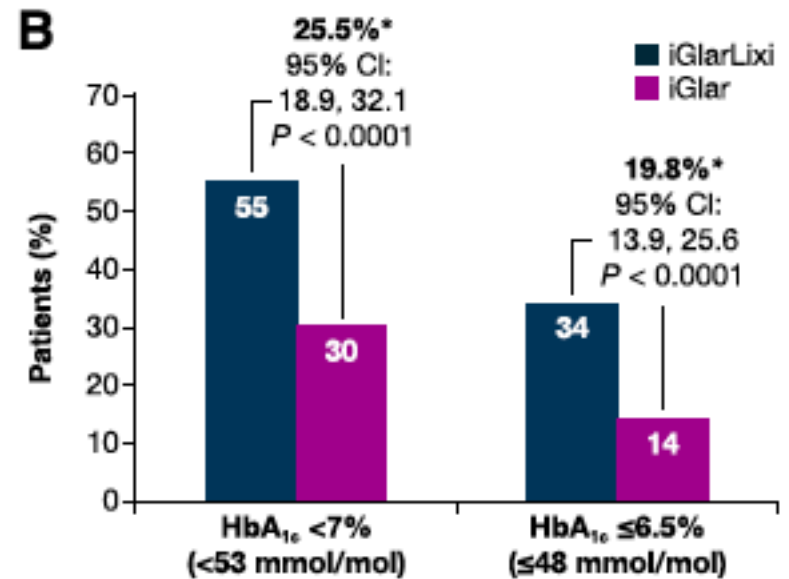
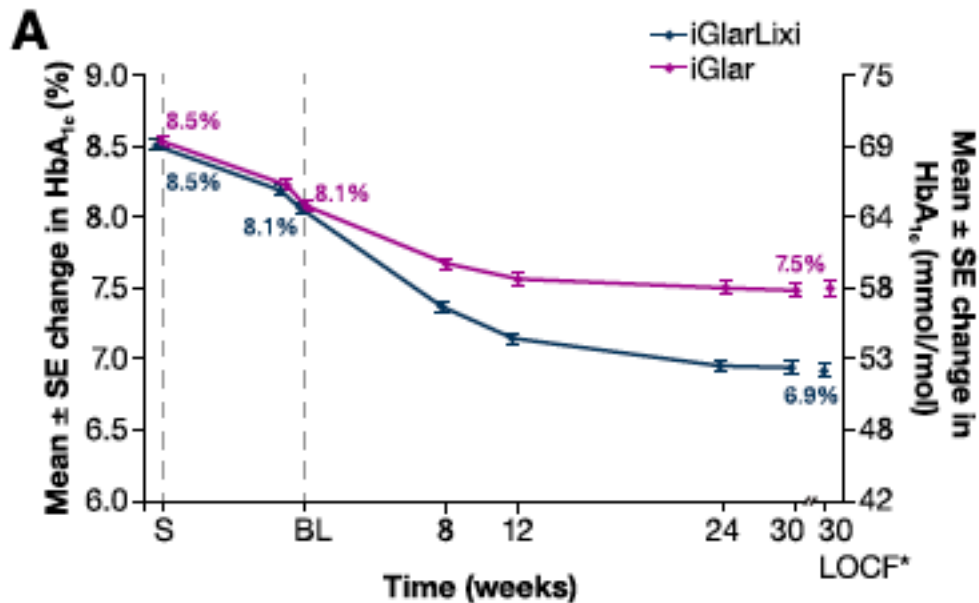
	Degludeg/Lir aglutid Xultophy®	Glargin/Lixis enatid Soliqua®
Tmax	Lira: 8-12 saat	Lixi: 2.1 saat
Etki süresi	Degludeg ile bazal etki stabil ve 24 saatten uzun.	Glargin ile stabil 24 saat bazal etki
T _{1/2}	Lira: 13 saat	Lixi: 4.5 saat
Steady state	2-3 gün	?

IDegLira DUAL I ve I ext ÇALIŞMALARI

Trial; other therapy	Treatment arm (n)	FAS/SAS	ΔHbA_{1c} (%)	ETD (95% CI) <i>p</i> -Value
DUAL I [23] Met ± pio	IDegLira	833/825	-1.9	vs. IDeg:
	IDeg	413/412	-1.4	-0.47
	Lira	414/412	-1.3	(-0.58; -0.36), <0.0001; vs. Lira: -0.64 (-0.75; -0.53) <0.0001
DUAL I extension [24,25] Met ± pio	IDegLira	833/825	-1.8	vs. IDeg:
	IDeg	413/412	-1.4	-0.46 (-0.57;
	Lira	414/412	-1.2	-0.34) <0.0001; vs. Lira: -0.65 (-0.76; -0.53) <0.0001

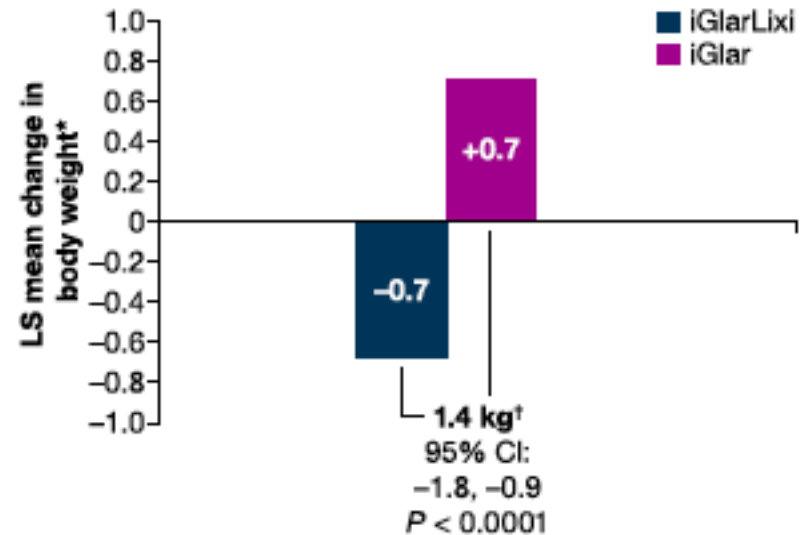
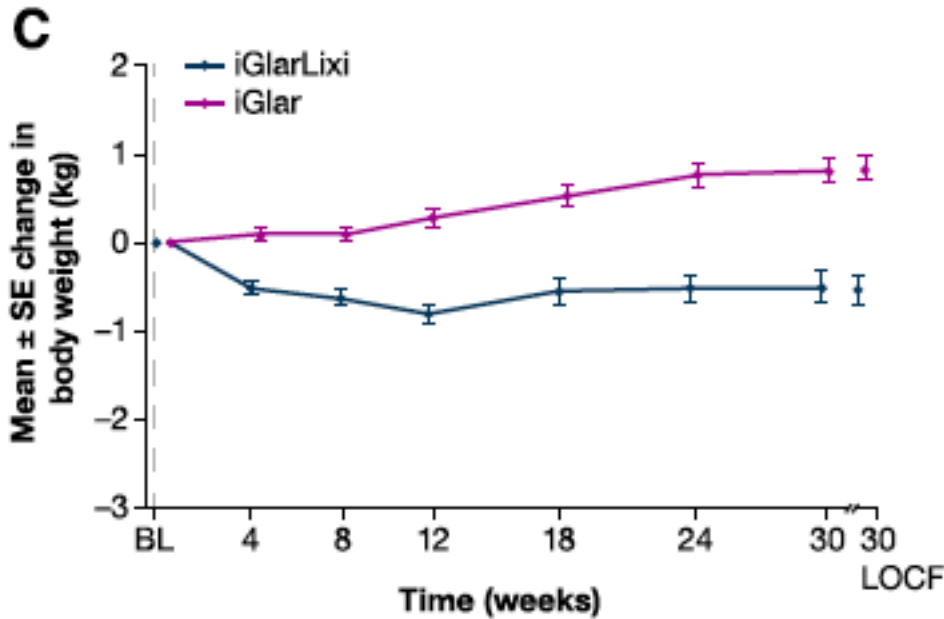
Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial

A1c değişimi



Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial

Kilo değişimi



Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial

Efficacy end point	iGlarLixi (n = 366)	iGlar (n = 365)
Without weight gain and documented symptomatic hypoglycemia		
n (%)	73 (19.9)	33 (9.0)
Proportion difference vs. iGlar, † %	10.9	–
95% CI	5.9, 16.0	–
P value	<0.0001	–
Daily iGlar dose, units		
Start of run-in (SD)	27.3 (8.1)	27.7 (8.0)
Baseline	35.0 ± 9.2	35.2 ± 8.6
Week 30	46.7 ± 12.6	46.7 ± 12.5
LS mean ± SE change from baseline*	10.6 ± 0.6	10.9 ± 0.6
LS mean ± SE difference vs. iGlar*	–0.3 (0.8)	–
95% CI	–1.8, 1.3	–
P value	0.736	–

Data are presented as the mean ± SD, or as indicated. Data are provided in mg/dL in Supplementary Table 1. IMP, investigational medicinal product; LOCF, last observation carried forward; LS, least squares. *Mixed-effect model with repeated measures; †Cochran-Mantel-Haenszel method; ‡ANCOVA model. The 2-h PG excursion = 2-h PPG – PG 30 min before the meal and before IMP injection (only at week 30).

Glukoz monitörizasyon yöntemleri

- **CGMS[®] Medtronic**
- **Guardian RT[®] Medtronic**
- **STS[®] Dexcom**
- **Freestyle Libre[®]**

