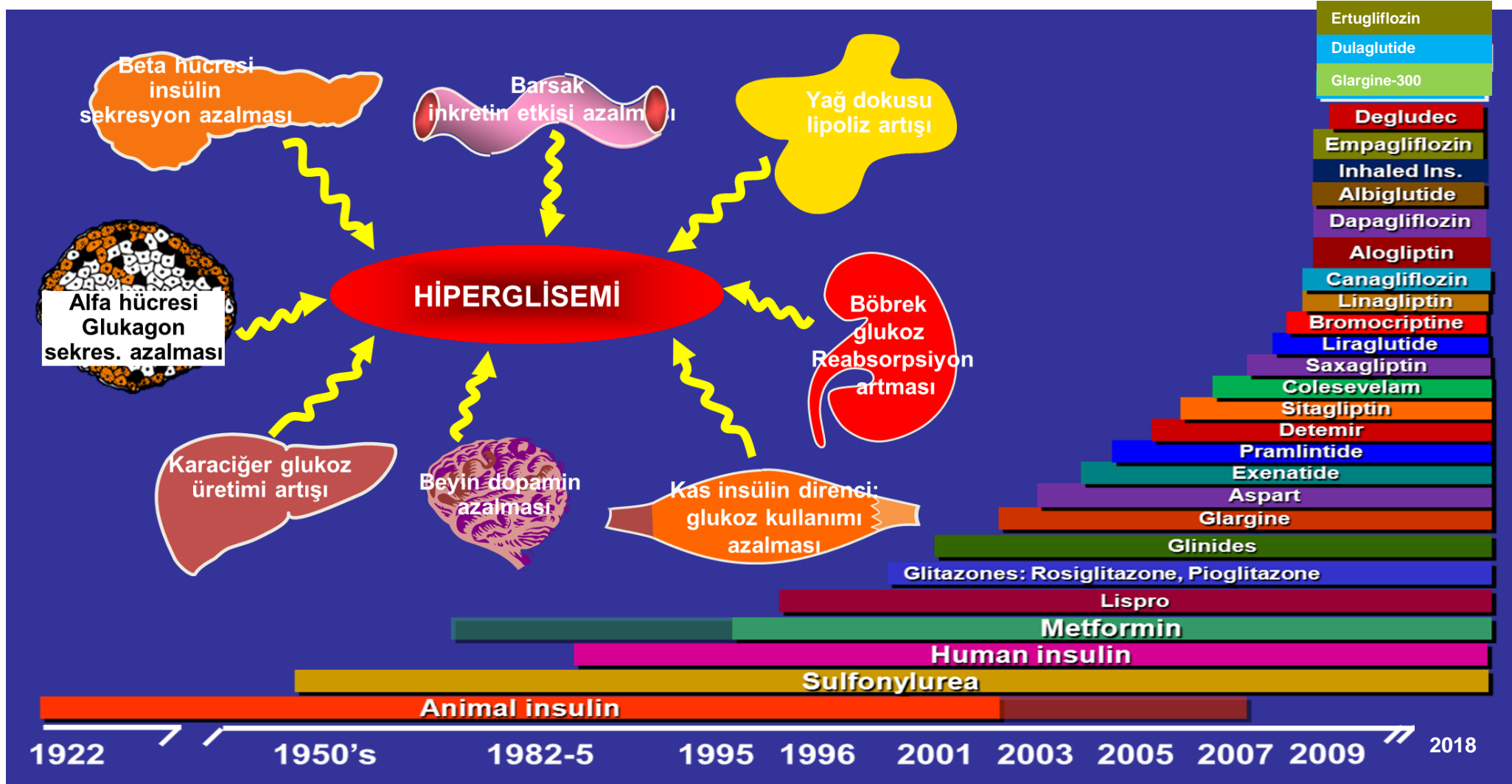


# Fizyopatolojisi bilinir hale geldikçe tedavi seçenekleri artmaktadır



## Antidiyabetik İlaçlar:1922-2019

**Hangisi? Ne zaman? Ne kadar?**



# **Son 30 yılda farklı ülkelerde, farklı kuruluşlar farklı kılavuzlar(algoritma) hazırlama gayretindeler**

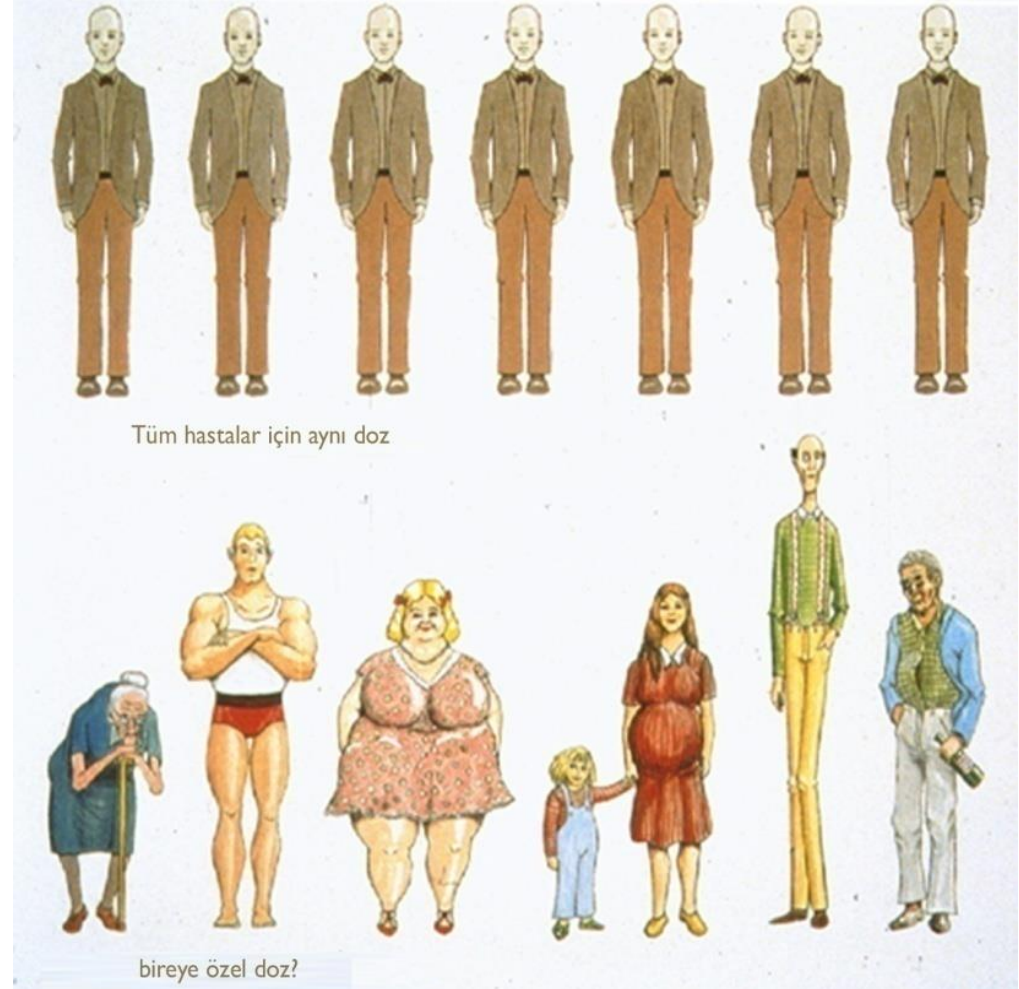
- 56 adet
- Kanıta dayalı çalışmaları esas alarak hazırlanmış
- Yol gösterici

**Diyabet tedavi protokolü(kılavuz) hazırlık sürecinde sorun ve güçlükleri de beraberinde getirir.**

**Çünkü:**

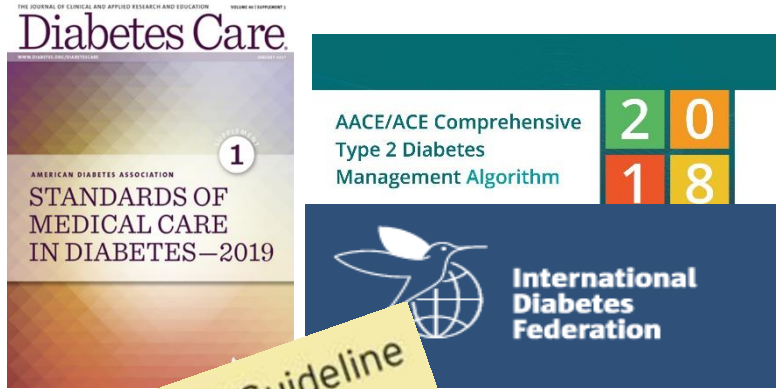
# Homojen bir hastalık değildir

- Yaş farklı
- Fenotip farklı
- Yaşam tarzı farklı
- Glisemi düzeyi değişken
- Komorbid durumlar farklı
- Süresi, komplikasyonların varlığı ya da düzeyine göre klinik süreç değişken





# Günümüzde yayınlanmış ulusal ve uluslararası kılavuzlar (tedavi algoritmaları)



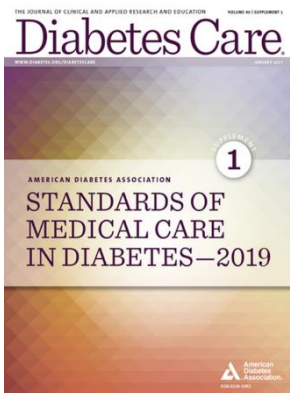
NICE Guideline

Can J Diabetes 42 (2018) S88–S103



## Kılavuzlar Ne Kadar Yardımcı?





AACE/ACE Comprehensive  
Type 2 Diabetes  
Management Algorithm

2	0
1	8

## ORTAK GÖRÜŞ

- Yaşam tarzı
- Alışkanlıklar
- Eşlik eden sorunlar (ASKVH, KBY, NASH)
- Hipoglisemi riski
- Diyabet komplikasyon varlığı
- Tedavi maliyeti
- Diyabet süresi
- Glisemik kontrol derecesi

- Kılavuzlar, "hastalık" kriterine göre hazırlanırsa yol gösterici olabilir, fakat tedavideki asıl etkinlik ve strateji ancak "hasta" kavramı kriter alındığında başarılı olabilir

Dikkate alınarak planlanmış, hastayı esas alarak **tedavinin bireyselleştirilmesine** vurgu yapılmaktadır.

Kurumların ortaklıkları artmakta (ADA/EASD, ESC/EASD )

NICE Guideline

Can J Diabete



BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ METFORMİN VE KAPSAMLI YAŞAM TARZIDIR (KİLO YÖNETİMİ VE FİZİKSEL AKTİVİTE DAHİL)  
HbA<sub>1c</sub> HEDEFİN ÜZERİNDE OLDUĞUNDA AŞAĞIDAKİ GİBİ İLERLENMELİDİR

1. KACINMAK İÇİN  
TEDAVİ DÜZENLİ  
OLARAK TEKRAR  
DEĞERLENDİRİLMELİ  
VE MODİFİYE  
EDİLMELİDİR  
(3-6 AY)

## İLK SEÇENEK: Metformin + sağlıklı yaşam (A)

2. MALİYET ÖNEMLİ BİR  
SORUN OLDUĞUNDA

- ✓ Başladıktan sonra, metformin tolere edildiği ve kontrendike olmadığı sürece devam ettirilmelidir; İnsülin dahil diğer ajanlar metformine eklenmelidir. (A)
- ✓ Uzun dönem metformin alanlarda özellikle anemi ve periferik nöropati varsa B12 vitamin düzeyine bakılmalı. (B)



- Yeni tanı, Metabolik dekompanse / semptomatik hiperglisemi İnsülin (E)
- Yeni tanı almış T2DM hastalarında glisemik hedeflerinin % 1.5'inin üzerinde ise tedaviyi ikili ajanla başlatmayı düşünün. (E)



BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ METFORMİN VE KAPSAMLI YAŞAM TARZIDIR (KİLO YÖNETİMİ VE FİZİKSEL AKTİVİTE DAHİL)  
HbA<sub>1c</sub> HEDEFİN ÜZERİNDE OLDUĞUNDA AŞAĞIDAKİ GİBİ İLERLENMELİDİR

BİLİNER ASKVH VEYA KBH OLDUĞUNDA

BİLİNER ASKVH VEYA KBH OLMADIĞINDA

ASKVH baskın olduğunda



KY veya KBH baskın olduğunda



HERHANGİ BİRİ/VEYA

KVH yararı kanıtlanmış GLP-1 RA<sup>1</sup>

eGFR yeterli olduğunda,<sup>2</sup> KVH yararı kanıtlanmış SGLT2i<sup>1</sup>

TERCİHEN

eGFR yeterli olduğunda, CVOT'lerde KY ve/veya KBH progresyonunu azalttığı kanıtlanmış SGLT2i<sup>3</sup>

veya

SGLT2i tolere edilemediğinde veya kontrendike olduğunda veya eGFR yeterli olmadığında<sup>2</sup> KVH yararı kanıtlanmış GLP-1 RA eklenmelidir<sup>1</sup>

HbA<sub>1c</sub> hedefin üzerindeyse

HbA<sub>1c</sub> hedefin üzerindeyse

Daha fazla yoğunlaştırma gerektiğinde veya hasta GLP-1 RA ve/veya SGLT2i'yi tolere edemediğinde, KV güvenlilik sergileyen ajanlar tercih edilmelidir:

- KVH yararı kanıtlanmış diğer sınıfın (GLP-1 RA veya SGLT2i) eklenmesi düşünülmelidir<sup>1</sup>
- GLP-1 RA kullanılmıyorsa DPP-4i
- Bazal insülin<sup>5</sup>
- TZD<sup>6</sup>
- SÜ<sup>7</sup>

- KY durumunda TZD'den kaçınılmalıdır
- KV güvenlilik sergileyen ajanlar tercih edilmelidir:
- KVH yararı kanıtlanmış diğer sınıfın eklenmesi düşünülmelidir<sup>1</sup>
- KY durumunda DPP-4i (saksagliptin değil) (GLP-1 RA kullanılmıyorsa)
- Bazal insülin<sup>5</sup>
- SÜ<sup>7</sup>

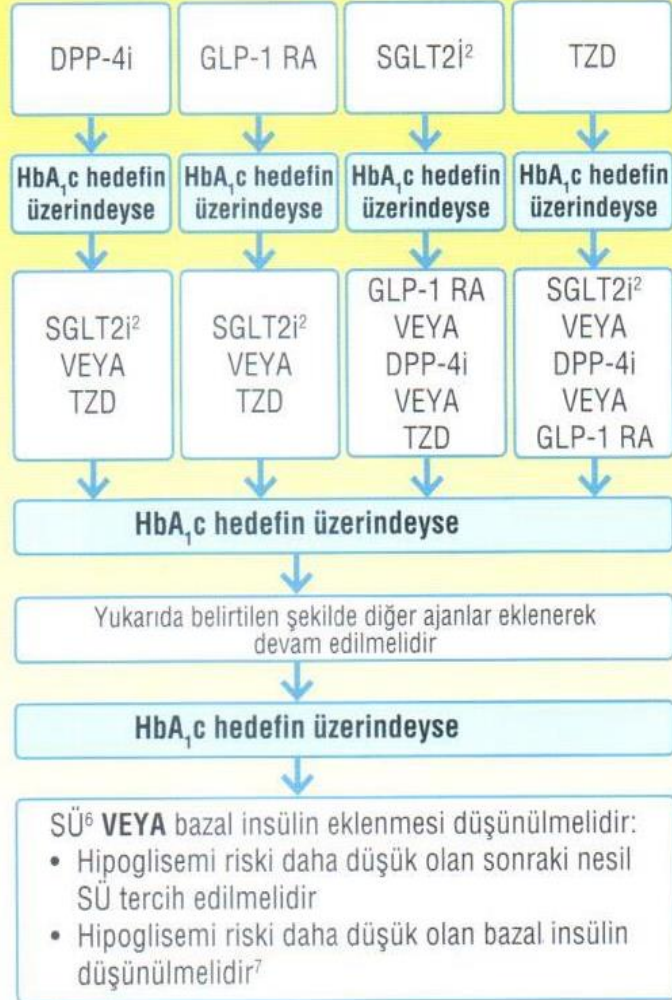


BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ METFORMİN VE KAPSAMLI YAŞAM TARZIDIR (KİLO YÖNETİMİ VE FİZİKSEL AKTİVİTE DAHİL)  
HbA<sub>1c</sub> HEDEFİN ÜZERİNDE OLDUĞUNDA AŞAĞIDAKİ GİBİ İLERLENMELİDİR

BİLİNEN ASKVH VEYA KBH OLDUĞUNDA

BİLİNEN ASKVH VEYA KBH OLMADIĞINDA

HİPOGLİSEMİYİ EN AZA İNDİRMeye YÖNELİK ZORUNLU İHTİYAÇ

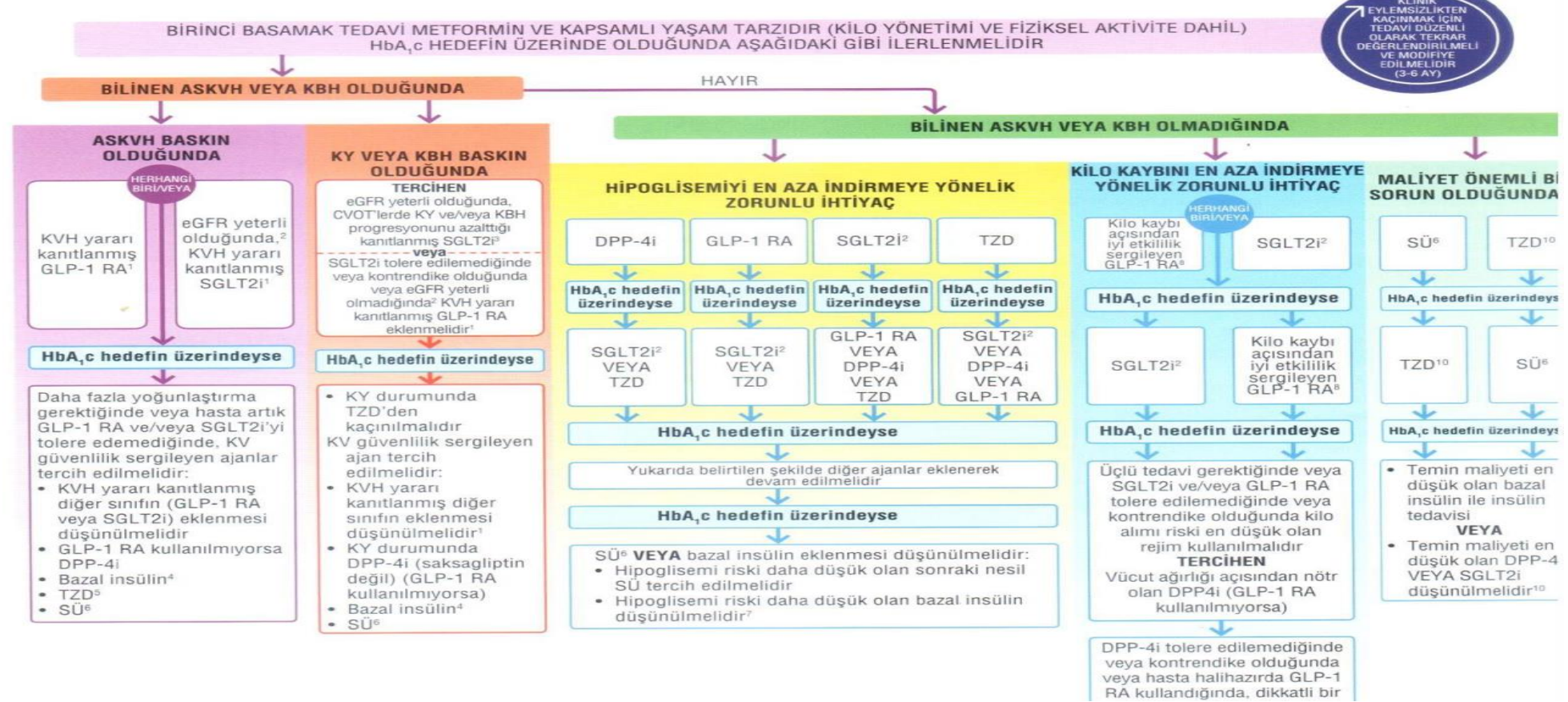


KİLO KAYBINI EN AZA İNDİRMeye YÖNELİK ZORUNLU İHTİYAÇ



MALİYET ÖNEMLİ BİR SORUN OLDUĞUNDA





- Enjekte edilebilir bir ilacın glukoz düşürücü etkisine ihtiyaç duyan çoğu hastada, GLP-1 reseptörü agonistleri, insüline tercih edilir. **B**
- Tip 2 diyabet hastaları için tedavi hedeflerine uymayan tedavilerin yoğunlaştırılması geciktirilmemelidir. **B**
- İlaç rejimi düzenli aralıklarla (her 3-6 ayda bir) yeniden değerlendirilmeli ve yeni hasta faktörlerini içerecek şekilde gerektiği şekilde ayarlanmalıdır **E**



# GLP-1 Analogları- subkütan uygulanır

Exenatid BYETTA	Liraglutid VICTOSA SAXENDA	Exenatid LAR BYDUREON	Lixisenatid LYXUMIA	Albiglutid ALBUGON	Dulaglutid TRULICITY	Semaglutid OZEMPIC
--------------------	----------------------------------	--------------------------	------------------------	-----------------------	-------------------------	-----------------------



# GLP-1 Analogları- Klinik alışmalar

<u>Exenatid</u> AMIGO	<u>Liraglutid</u> LEAD LEADER  SCALE	<u>Exenatid ER</u> DURATION EXCSEL 	<u>Lixisenatid</u> GetGOAL ELIXA 	<u>Albiglutid</u> HARMONY	<u>Dulaglutid</u> AWARD REWIND 	<u>Semaglutid</u> SUSTAIN SUSTAIN-6 
--------------------------	--	---	--	------------------------------	--	---

Y  
A  
R  
A  
R  
L  
A  
R

- Açlık glukozu, postprandiyal glukoz ve A1C zerine etkileri
- Hipoglisemi risk azalması
- Vücut ağırlığına etkisi
- KV risk faktörlerine etkisi
- Kan basıncı ve kalp hızına etkileri
- Beta hücre fonksiyonu koruyuculuğu

S  
O  
R  
U  
N  
L  
A  
R

- Enjeksiyon yerinde irritasyon
- GIS yakınmalar
- Antikor oluřumu
- Pankreatit, pankreas ca ya da kolelityazis riski
- Tiroid C hücre hiperplazisi/ca
- ocuk, Yaşlı, karaciğer ya da böbrek yetersizliğinde kullanımı



- Yaş < 18 ve > 75 ise kullanımına onay yok

- **Böbrek yetmezliği**



GFR

30

50

Hafif/orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir<sup>2</sup>.

Ağır böbrek yetmezliği (eGFR < 30 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>) veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir<sup>2,3</sup>

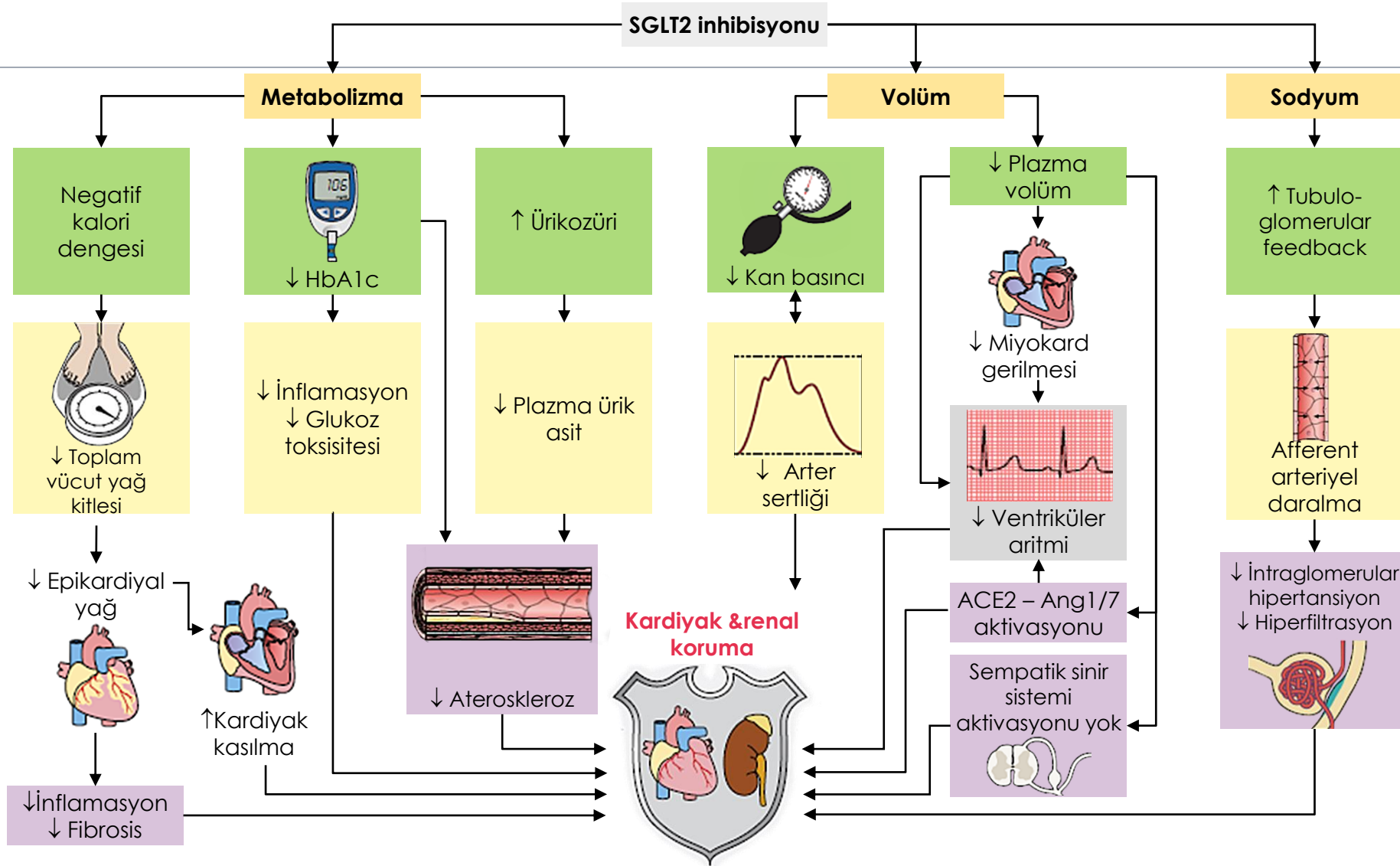
- **Karaciğer fonksiyon bozukluğunda:** Doz ayarlaması gerekme de<sup>2,3</sup> ilacın kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır<sup>1</sup>



- **Pahalı**

<b>BYETTA 5 µG/20 µL SC pre-filled enjeksiyon Kalem</b>	<b>236.54 TL</b>
<b>BYETTA 10 µG/40 µL SC pre-filled enjeksiyon Kalem</b>	<b>241.80 TL</b>
<b>VICTOZA 6.0 mg/ml 1 pre-filled enjeksiyon kalem</b>	<b>364.65 TL</b>
<b>SAXENDA 6 mg/ml pre-filled enjeksiyon 3 kalem</b>	<b>744.39</b>
<b>TRULICITY 1.5 mg/0.5 ml pre-filled enjeksiyon 4 kalem</b>	<b>969.22 TL</b>

# SGLT2 inhibitörleri (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin)



# SGLT2 inhibitörleri Klinik çalışmalar

## Dapagliflozin

(FORZİGA 10 mg)   
DECLARE-TIMI çalışması

## Empagliflozin

(JARDIANCE 10 , 25 mg)  
EMPAREG çalışması 

## Canagliflozin

(INVOCANA)   
(CANVAS. CREDENCE çalışmaları)

Y  
A  
R  
A  
R  
L  
A  
R

- Açlık glukozu, postprandiyal glukoz ve A1C üzerine etkileri (%0.5-0.9 azalma)
- Hipoglisemi risk azalması
- Vücut ağırlığına etkisi Altıncı ayda başlangıca göre~3 kg kilo kaybı
- KV risk faktörlerine etkisi
- Kan basıncı üzerine etkileri Altıncı ayda başlangıca göre 5.1 mmHg azalma
- UACR Üçüncü ayda albüminüri bakımından iyileşme sağlar (%-33)
- GFR koruyuculuğu Dört yıla kadar stabil kalır

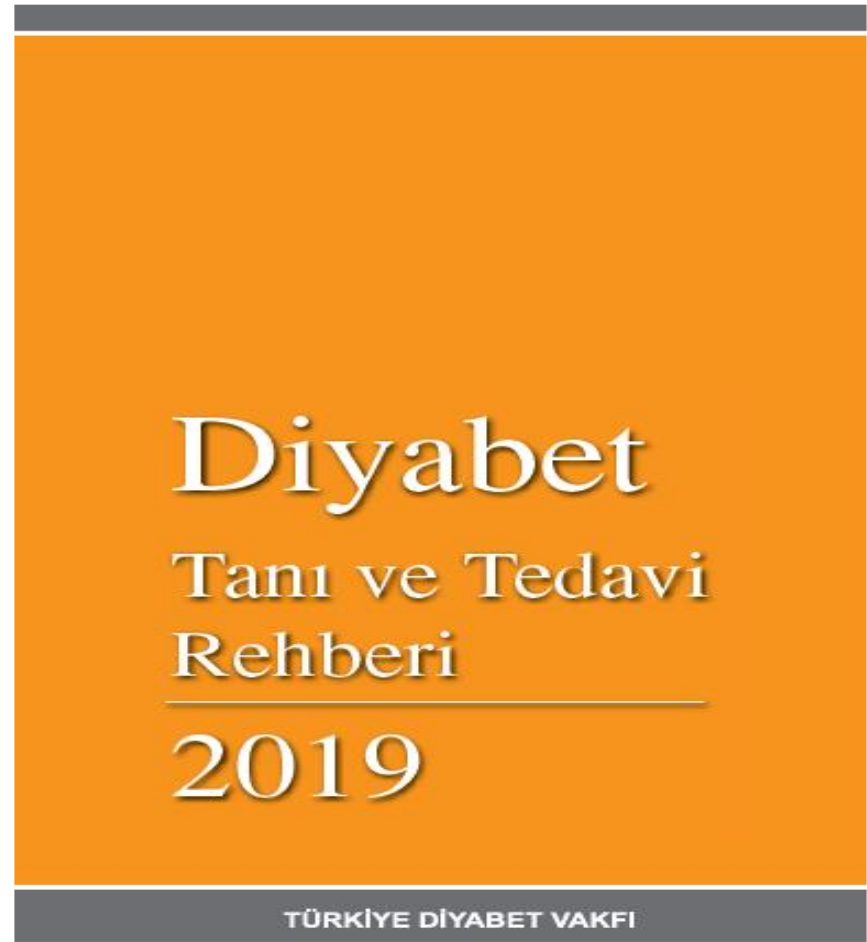
S  
O  
R  
U  
N  
L  
A  
R

- Genitoüriner infeksiyon artışı
- Poliüri , volüm kaybı, hipotansiyon
- Serum kreatinin artışı
- Öglisemik ketoasidozis Kalori kısıtlı diyet, KC/böbrek yetersizliği, ağır egzersiz, insülinopenik T2DM, T1DM gibi durumlarda risk artar
- Çocuk, Yaşlı(> 75 yaş) karaciğer ya da evre 4-5 böbrek yetersizliğinde (GFR< 30) kullanımı yok
- Akut hastalık/ eşlik eden ciddi hastalık tablosunda verilmez
- Kırık riski, amputasyon (canagliflozin)





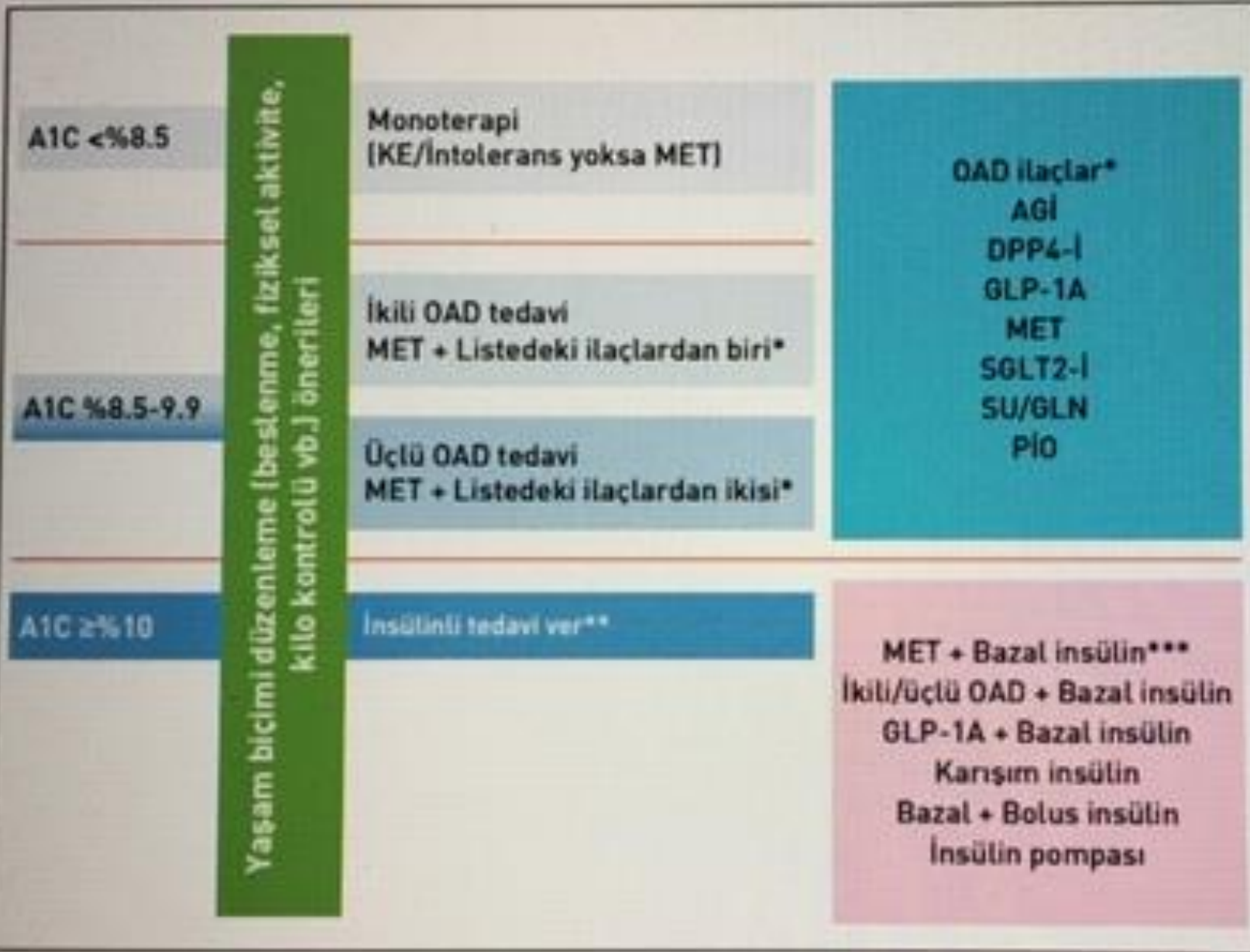
- 2006 dan beri, 14. baskı
- Basit, kolay olması, okuyucunun sorunlarını çözüme önerileri hedeflenmekte
- ilaçlar yan etki ve özelliklerine göre tablo halinde sunulmuş



- Güncellenmiş 9. baskı
- Farklı disiplinler dahil edilerek hazırlanmış
- Bireyselleştirilen hedefler belirtilerek ve ilaçların özellikleri sıralanmış



Sekil 9.1: YENİ TANI Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması



**Takip:**  
3 ay sonra A1C kontrol  
(Bknz Şekil 9. 2)

	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Etkinlik	İnsülin, SU, MET, GLP-1A, PİO	AGİ, GLN, DPP-4İ, SGLT2-İ
Hipoglisemi riski	AGİ, DPP4-İ, GLP-1A, SGLT2-İ, PİO, MET	İnsülin, SU, GLN
Kilo değişimi	GLP-1A, SGLT2-İ	İnsülin, SU, GLN, PİO
Maliyet	MET, SU, AGİ	GLP-1A
Yağlı KC hast	PİO	
KKY	SGLT2-İ	PİO, Saksagıptın
Kardiyore-nal koruma	GLP-1A, SGLT2-İ	

## TİP 2 DİYABETTE TEDAVİ YAKLAŞIMI

HbA1c	BETA HÜCRE REZERVİ (C peptid: ng/ml)	TEDAVİ PLANI	TEDAVİ SEÇENEKLERİ				
<8	YETERLİ	Metformin	Yaşam Tarzı Değişikliği				
8 - 10	YETERLİ	İKİLİ KOMBİNASYON Metformin	Sülfonilüre veya Glinidler	Pioglitazon	DPP4 İnhibitörleri	SGLT2 İnhibitörleri	GLP1 RA
>10	YETERLİ	ÜÇLÜ KOMBİNASYON Metformin					
	SINIRDA	BAZAL İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin					
>10	YETERSİZ	ÇOKLU DOZ İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin	Miks insülin kombinasyonları 1%, 2%, 3%	Bazal/ Bolus, Bazal + plus Kotermilasyon insülin		DPP4, SGLT2, GLP1 RA	

■ Tip 2 DM tedavisinde ilaç seçimlerinde ve kombinasyonlarında dikkat edilmesi gereken ilaç ve hasta faktörleri yan sayfadadır.

TDV Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019

## Olgu-4 (devam)

42 y, Aile yükü olan, obez, hipertandü, yeni tanı T2DM

A1C: 7.8

- Yaşam tarzı (TBT, egzersiz ) düzenlendi
- Metformin başlandı. 500 mg dan başlanarak 2000mg/gün
  - Metformin, tip 2 diyabet tedavisi için tercih edilen ilk farmakolojik ajandır. (A)
  - Başladıktan sonra, metformin tolere edildiği ve kontrendike olmadığı sürece devam ettirilmelidir; İnsülin dahil diğer ajanlar metformine eklenmelidir. (A)
  - Uzun dönem metformin alanlarda özellikle anemi ve periferal nöropati varsa B12 vitamin düzeyine bakılmalı (B)
- SMBG ölçümü eğitimi. (Haftada 2 kez şeker profili önerildi)
- 3 ay sonra kontrol

**Olgu 4** : 42 yaşında

HbA1c %7.8

Banka memuru,

hareketsiz bir yaşam tarzına sahip,

Obez, dislipidemik

**Metformin doz titrasyonu ile  
başlandı ;**

**2 x 1000 mg kullanırken**

**hasta bulantı ve gaz  
nedeniyle tedaviyi bıraktı...**

## Kılavuz Önerileri<sup>1,2</sup>



### **Amaç:**

Glisemik kontrol sağlanırken **hasta tercihleri, özellikleri, duyarlılıkları ve tedavi seçenekleri özelliklerine göre** potansiyel hipoglisemi ve kilo alımı yan etkilerinin en aza indirilmesi hedeflenmelidir.