

KLİNİK  
ENDOKRİNOLOJİ VE  
DİYABET DERNEĞİ

# TİP 2 DİYABET FARMAKOLOJİK TEDAVİ KILAVUZU

2020



**KEDD**  
Klinik Endokrinoloji ve  
Diyabet Derneği

ISBN: 978-605-74516-0-6

### **Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık**

AdrH Pozitif Reklam ve İletişim Hizmetleri

Tel: 0212 213 11 56

e-posta: info@adrhpozitif.com

### **Görsel Yönetmen**

Halis Çalışkan

### **Baskı**

1. Baskı Nisan 2021

### **Telif Hakkı**

Tip 2 Diyabet Farmakolojik Tedavi Kılavuzu, Klinik Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Klinik Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'ne aittir. Önceden Klinik Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile alıntı yapılamaz.

### **© Klinik Endokrinoloji ve Diyabet Derneği**

Murat Reis Mahallesi Selamet Sokak No:9 Üsküdar / İstanbul

Tel: 0549 470 12 20 E-Posta: info@kedd.org.tr

KLİNİK  
ENDOKRİNOLOJİ VE  
DİYABET DERNEĞİ

**TİP 2 DİYABET  
FARMAKOLOJİK  
TEDAVİ  
KILAVUZU**

2020



**KEDD**  
Klinik Endokrinoloji ve  
Diyabet Derneği



## EDİTÖR KURULU

Mustafa Araz

Zeynel Beyhan

Habib Bilen

Derun Taner Ertuğrul

Adnan Gökçel

Şakir Özgür Keşkek

Hakan Korkmaz

Aliye Pelin Tütüncüoğlu



Değerli Meslektaşlarımız,

Ana misyonu başta Endokrinoloji ve İç Hastalıkları olmak üzere ilgili diğer dallarla işbirliği sağlamak olan **Klinik Endokrinoloji ve Diyabet Derneği (KEDD)** olarak “Tip 2 Diyabet Farmakolojik Tedavi Kılavuzu’nu” sizlerin kullanımına sunmaktan mutluluk duyuyoruz.

Bu kılavuz hazırlanırken diyabetle ilgilenen branşlardaki tüm hekimlere yol gösterici olması hedeflenmiştir. Klinik pratikte kullanımı kolay, basit, anlaşılabilir ve yenilikçi olmasına özen gösterilmiştir.

Diyabetin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerini kardiyovasküler hastalıklar ve nefropati oluşturmaktadır. Son dönemde klinik kullanıma giren yeni ilaçların kardiyovasküler ve renal koruma sağladıkları önemli klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu kılavuz elde edilen yeni veriler ışığında güncel ve yenilikçi tedavi yaklaşımlarını ülkemiz şartlarını da göz önünde bulundurarak sunmaktadır.

Editörler Kurulu Adına  
**Prof. Dr. Mustafa ARAZ**  
KEDD Başkanı

<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>11</b>
<b>2. TEDAVİ HEDEFLERİ VE İZLEM</b> .....	<b>12</b>
<b>3. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR</b> .....	<b>13</b>
3.1. Metformin .....	13
3.2. Tiazolidindionlar .....	15
3.3. Alfa-glukozidaz İnhibitörleri .....	16
3.4. İnsülin Sekretagoglari .....	17
3.4.1. Sülfonilüreler .....	17
3.4.2. Glinidler .....	18
3.5. DPP-4 İnhibitörleri .....	19
3.6. SGLT2 İnhibitörleri .....	20
3.7. Hazır Oral Antidiyabetik İlaç Kombinasyonları .....	21
<b>4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR</b> .....	<b>22</b>
4.1. GLP-1 Reseptör Agonistleri .....	22
4.2. İnsülinler .....	23
4.2.1. Kısa Etkili İnsülin .....	24
4.2.2. Hızlı Etkili İnsülinler .....	24
4.2.2.1. İnsülin Lispro .....	24
4.2.2.2. İnsülin Aspart .....	24
4.2.2.3. İnsülin Glulisin .....	24
4.2.3. Orta Etkili İnsülin .....	24
4.2.4. Uzun Etkili İnsülinler .....	24
4.2.4.1. İnsülin Detemir .....	25
4.2.4.2. İnsülin Glarjin (U-100) .....	25
4.2.5. Ultra Uzun Etkili İnsülinler .....	25
4.2.5.1. İnsülin Glarjin (U-300) .....	25
4.2.6. Hazır Karışım İnsülin Preparatları .....	25
4.2.7. Ko-formülasyon İnsülin .....	26
4.3. İnsülin ve GLP-1 RA Kombinasyonu .....	26



**5. KLİNİK PRATİKTE C-PEPTİD ..... 28**

---

**6. YENİ TANI TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ ..... 29**

- 6.1. A1c %6.5-8 ..... 29
- 6.2. A1c %8-10 ..... 31
- 6.3. A1c >%10 ..... 31
- 

**7. BİLİNEN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİ YÖNETİMİ ..... 33**

- 7.1. OAD Kullananlarda Yoğunlaştırma ..... 33
- 7.1.1. Monoterapi Kullananlarda ..... 33
- 7.1.2. İkili OAD Kullananlarda ..... 33
- 7.1.3. Üçlü OAD Kullananlarda ..... 34
- 7.2. Enjektabl Tedavi ve Yoğunlaştırma ..... 35
- 7.2.1. Bazal İnsülin Kullanan Hastalarda Tedavi Yoğunlaştırılması ..... 35
- 7.2.2. Bazal-Plus İnsülin Kullananlarda Tedavi Yoğunlaştırılması ..... 37
- 7.3. Hazır Karışım İnsülin Tedavisi ..... 38
- 7.3.1. Günde 2 Kez Hazır Karışım İnsülin Tedavi Rejiminin Yoğunlaştırılması ..... 39
- 7.3.1.1 Günde 3 Kez Hazır Karışım Rejimine Geçiş ..... 39
- 7.3.1.2. Bazal-Bolus İnsülin Tedavisine Geçiş ..... 40
- 7.4. Bazal-Bolus İnsülin Tedavisi ..... 40

## KISALTMALAR

<b>A1C</b>	Hemoglobin A1C
<b>AKŞ</b>	Açlık kan şekeri
<b>ASKVH</b>	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
<b>DPP-4</b>	Dipeptidil peptidaz 4
<b>EAD</b>	Enjektabl antidiyabetik
<b>GFR</b>	Glomerül filtrasyon hızı
<b>GİS</b>	Gastrointestinal sistem
<b>GİP</b>	Glukoz bağımlı insülinotropik peptid
<b>GLP-1</b>	Glukagon benzeri peptid-1
<b>GLP-1 RA</b>	Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti
<b>KBH</b>	Kronik böbrek hastalığı
<b>KY</b>	Kalp yetersizliği
<b>MEN</b>	Multipl endokrin neoplazi
<b>NAYKH</b>	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
<b>OAD</b>	Oral antidiyabetik
<b>ÖKŞ</b>	Öğün öncesi kan şekeri
<b>SGLT2</b>	Sodyum-glukoz ko-transporter 2
<b>TGD</b>	Total günlük doz
<b>TKŞ</b>	Tokluk kan şekeri
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi
<b>YTD</b>	Yaşam tarzı değişiklikleri

Tip 2 Diabetes Mellitus; insülin direnciyle birlikte bozulmuş veya yetersiz insülin salınımı sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulduğu ve hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır. Yaşam tarzı değişikliği (YTD) diyabet tedavisinin vazgeçilmez bir parçasıdır ve tedavinin her aşamasında uygulanmalıdır. YTD, diyabet eğitimi, tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite, sigarayı bırakma ve psikososyal destekten oluşmaktadır. Bununla birlikte önemli bir hasta grubunda glisemik kontrolü sağlamak için farmakolojik tedaviye gerek duyulmaktadır. Bu kılavuz ülkemizde bulunan ilaçlara göre düzenlenmiştir.

## 2. TEDAVİ HEDEFLERİ VE İZLEM

Diyabet tedavisinde glisemik hedefler; açlık kan şekeri (AKŞ), öğün öncesi kan şekeri (ÖKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ) ve A1c ölçümleri ile değerlendirilir (Tablo 1). Özel gruplar dışında yetişkin bireyler için hedef A1c değeri  $<7\%$ 'dir. Yeni tanı konulmuş, genç, yaşam beklentisi uzun, eşlik eden hastalığı olmayan, hipogliseminin belirgin risk yaratmayacağı hastalarda ve gebe diyabetlilerde daha sıkı A1c değerleri ( $<6.5\%$ ) hedeflenebilir. Diğer taraftan; yaşlı, diyabet süresi uzun, yaşam beklentisi kısa, eşlik eden hastalıkları olan, hipogliseminin risk yaratacağı hastalarda daha yüksek A1c değerleri ( $7-8\%$ ) hedeflenebilir.

**Tablo 1.** Diyabet Tedavisinde Glisemik Hedefler

	Genel	Gebelik
A1c (%)	$<7$	$<6.5$
AKŞ ve ÖKŞ (mg/dL)	80-130	$<100$
TKŞ (mg/dL)	$<180$	1.saat $<140$ 2.saat $<120$

## 3. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 3.1. Metformin

**Etki mekanizması:** Hepatik glukoneogenez ve lipogenezi baskılar. Esas olarak AKŞ üzerine etkilidir. Böbreklerden değişmeden atılır.

**Kullanım şekli:** Gastrointestinal sistem (GİS) yan etkilerini en aza indirmek için tedaviye düşük doz (500mg/gün) ile başlanır, haftalık 500 mg/gün şeklinde artırılır. Optimal doz 2x1000 mg/gün'dür. Gerekirse 3x850 mg/gün'e çıkılabilir.

**A1c düşürücü etki:** %1-1.5

**Öne çıkan özellikler:** Hipoglisemi riski düşüktür ve insülin direncinin ön planda olduğu hastalarda kilo kaybı sağlar. Kardiyovasküler olay riskini azaltmada potansiyel faydalı etkisi bulunmaktadır.

**Yan etkiler:** Şişkinlik, bulantı, karın ağrısı, ishal, tat almada bozukluk

**Uyarılar:** İleri evre kronik böbrek hastalığı (KBH) ve hipoksik durumu olan hastalarda laktik asidoz riski vardır. Yeni tanı almış ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR)  $\geq 30$  mL/dk olan hastalara metformin başlanabilir. GFR'ye göre doz ayarlaması Tablo 2'de verilmiştir. Yoğun kontrast madde kullanımından ve genel anestezi gerektiren cerrahi işlemlerden 48-72 saat önce kesilmelidir. Metformin başlandıktan yaklaşık 3 yıl sonra vitamin B12 düzeyleri yılda 1 kez kontrol edilmelidir.

**Kontrendikasyonlar:** Gebelik, laktasyon, evre 4-5 KBH (GFR  $< 30$  mL/dk), ileri karaciğer hastalığı, hipoksi ile seyreden durumlar (ağır KOAH ve kalp yetmezliği gibi ileri düzeyde solunum ve dolaşım yetersizliği) ve sepsis.

	Ticari Form	Doz Aralığı	Alınma Zamanı
Metformin	500, 850, 1000 mg	1000 - 2550 mg	Tok veya Aç*
Metformin XR	500, 1000 mg	1000 - 2000 mg	Tok veya Aç*

\* Aç olarak alındığında daha etkili olmakla birlikte yaygın GİS yan etkileri nedeni ile genellikle tok olarak kullanılır.

### 3. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

**Tablo 2.** Antidiyabetik ilaçlar ve KBH

	eGFR(ml/dk)	>60	60-45	45-30	30-15	<15
Biguanid	Metformin	Güvenli	Güvenli	Doz azalt (max.1000mg/gün)	Kullanma	Kullanma
GLP-1 RA	Liraglutid		Güvenli	Güvenli		Kullanma
	Dulaglutid		Güvenli	Güvenli		Kullanma
	Exenatid		Güvenli	Güvenli	Kullanma	Kullanma
	Lixisenatid		Güvenli	Güvenli	Kullanma	Kullanma
SGLT2i	Empagliflozin	Güvenli	Güvenli	Güvenli*	Kullanma	Kullanma
	Dapagliflozin	Güvenli	Güvenli	Güvenli*	Kullanma	Kullanma
DPP-4-i	Sitagliptin	Güvenli	Güvenli	50 mg/gün	25 mg/gün	
	Vildagliptin	Güvenli	Güvenli	50 mg/gün		
	Saksagliptin	Güvenli	Güvenli	2.5 mg/gün		Kullanma
	Linagliptin		Güvenli	Güvenli		
SU/GLND	Gliklazid	Güvenli	Artmış hipoglisemi riski, doz azalt		Kullanma	Kullanma
	Glimeperid	Güvenli	Artmış hipoglisemi riski, doz azalt		Kullanma	Kullanma
	Repaglinid		Güvenli		Dozu % 50 azalt	
	Nateglinid		Güvenli		Dozu % 50 azalt	
TZD	Pioglitazon		Güvenli		Dikkatli kullan	
AGI	Akarboz		Güvenli		Kullanma	
İnsülin		Güvenli		Artmış hipoglisemi riski		

\* SGLT2 inhibitörleri ile yapılmış çalışmalarda GFR 30-45 ml/dk güvenli olduğu gösterilmiş, ancak bu GFR aralıkları için henüz kullanım onayı almamıştır.

## 3. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 3.2. Tiazolidindionlar

**Etki mekanizması:** PPAR-gama reseptörlerini aktive ederek periferik dokuların insüline duyarlılığını artırır.

**Kullanım şekli:** Aç veya tok

**A1c düşürücü etki:** %1-1.5

**Öne çıkan özellikler:** Hipoglisemi riski düşüktür. Periferik dokularda insülin direncini en belirgin azaltan antidiyabetik ajandır. Diyabetik non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAYKH) fibrozise progresyonu önleyebileceği gösterilmiş tek antidiyabetik ilaç olma özelliğine sahiptir. İnsülin ihtiyacını azaltır, kan basıncı ve dislipidemi üzerine olumlu etkileri vardır. Kardiyovasküler hastalıklarda sekonder korumada potansiyel olumlu sonuçlar bildirilmiştir. KBH'de GFR <30 ml/dk dikkatli olmak kaydıyla kullanılabilir (Tablo 2).

**Yan etkiler:** Kilo alınması, sıvı retansiyonu ve ödem, maküla ödemi, osteoporotik kemik kırık riskinde artış

**Uyarılar:** Osteoporoz olan hastalarda kırık riskini artırabilir, açıklanamayan hematüri ve maküla ödemi olan hastalarda kullanılmamalıdır. İnsülin ile birlikte kullanıldığı zaman düşük doz ile başlanmalıdır.

**Kontrendikasyonlar:** Kalp yetersizliği (KY), mesane kanseri, ileri evre karaciğer hastalığı

	Ticari Form	Doz Aralığı	Alınma Zamanı
Pioglitazon	15-30-45 mg	15-45 mg	Aç veya Tok (günde 1 kez)

## 3. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 3.3. Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri

**Etki mekanizması:** Bağırsakta bulunan alfa-glukozidaz enzimini inhibe ederek karbonhidrat emilimini geciktirir. TKŞ üzerine olan etkisi daha belirgindir.

**Kullanım şekli:** Ana öğünlerde ilk lokma ile birlikte alınır. GİS yan etkilerini en aza indirmek için, başlangıçta tek doz olarak ana öğünde 25-50 mg şeklinde başlanır. Üç ile yedi gün ara ile 25-50 mg olarak diğer öğünlere de eklenir. Maksimal önerilen doz 60 kg altındaki hastalarda 3x50 mg/gün, 60 kg üstü hastalarda 3x100 mg/gün'dür.

**A1c düşürücü etki:** %0.5-0.8

**Öne çıkan özellikler:** Hipoglisemi riski düşüktür. Postprandial glukoz dalgalanmalarını azaltır. Kilo artışına neden olmaz. Potansiyel kardiyovasküler faydaları bulunmaktadır.

**Yan etkiler:** Şişkinlik, ishal, karın ağrısı, karaciğer enzimlerinde hafif artış, demir eksikliği anemisi

**Uyarılar:** GİS yan etkilerini azaltmak için doz titrasyonuna ve diyet önerilerine dikkat edilmelidir.

**Kontrendikasyonlar:** İnflamatuar barsak hastalıkları, laktasyon, karaciğer yetersizliği, KBH

	Ticari Form	Doz Aralığı	Alınma Zamanı
Akarboz	50-100 mg	25-300 mg	Aç (öğüne başlarken ilk lokma ile)



## 3. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 3.4. İnsülin Sekretagoları

#### 3.4.1 Sülfonilüreler

**Etki mekanizması:** Pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını uyararak etki ederler.

**Kullanım şekli:** Yemeklerden önce

**A1c düşürücü etki:** %1-2

**Öne çıkan özellikler:** Maliyeti düşük, güçlü ve etkin ilaçlardır.

**Yan etkiler:** Hipoglisemi (gliklazid ile daha az), kilo alma, alerjik deri döküntüleri

**Uyarılar:** Yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Kısa veya hızlı etkili insülin içeren tedavi rejimleri ile birlikte kullanılmazlar.

**Kontrendikasyonlar:** Orta ve ileri düzey KBH, ileri evre karaciğer hastalığı.

	Ticari Form	Doz Aralığı	Alınma Zamanı
Gliklazid	80 mg	80-320 mg	Aç (günde 2 kez)
Gliklazid MR	30-60 mg	30-120 mg	Aç (günde 1 kez kahvaltıdan önce)
Glimepid	1-2-3-4 mg	1-8 mg	Aç (günde 1 veya 2 kez)
Glipizid GITS	2.5-5-10 mg	2.5-20 mg	Aç (günde 1 kez kahvaltıdan önce)
Glibenklamid	5 mg	5-20 mg	Aç (günde 1 veya 2 kez)

## 3. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 3.4.2. Glinidler

**Etki mekanizması:** Sülfonilüre reseptörlerine bağlanarak ATP duyarlı potasyum kanallarını kapatır ve insülin sekresyonunu artırır. TKŞ üzerine olan etkisi daha belirgindir. Nateglinid daha kısa etkilidir. Repaglinidin A1c düşürücü etkisi yüksek dozlarda daha belirgindir.

**Kullanım şekli:** Ana öğünlerden 5-15 dakika önce alınır.

**A1c düşürücü etki:** %0.5-2

**Öne çıkan özellikler:** Hızlı etkili, etki süreleri kısa ve KBH'de kullanılabilen oral antidiyabetik ilaçlardandır (Tablo 2). Hipoglisemi ve kilo aldırıcı etkileri sülfonilürelere göre daha düşüktür. Nateglinid'in hipoglisemi riski daha düşük olup yaşlı hastalarda daha güvenlidir.

**Yan etkiler:** Hipoglisemi, kilo artışı, alerjik reaksiyonlar ve cilt döküntüleri

**Uyarılar:** GFR <30 ml/gün olan hastalarda kullanılması durumunda doz %50 azaltılır. Gemfibrozil kullanan hastalarda repaglinid'in hipoglisemi riski artar.

**Kontrendikasyonlar:** Gebelik, laktasyon, karaciğer yetmezliği

	Ticari Form	Doz Aralığı	Alınma Zamanı
Repaglinid	0.5-1-2 mg	0.5-6 mg	Aç (öğünden 5-15 dakika önce)
Nateglinid	120 mg	60-360 mg	Aç (öğünden 5-15 dakika önce)

## 3. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 3.5. DPP-4 İnhibitörleri

**Etki mekanizması:** Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimini inhibe ederek endojen olarak salınan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP)'in etkisini uzatırlar. TKŞ üzerine etkileri daha belirgindir.

**Kullanım şekli:** Aç veya tok alınabilir.

**A1c düşürücü etki:** %0.5-1

**Öne çıkan özellikler:** Hipoglisemi riski düşüktür. Kilo üzerine etki nötrdür. Bulantı veya kusmaya sebep olmazlar. Linagliptin böbrek yetersizliğinin bütün evrelerinde aynı dozda kullanılabilir. Diğer moleküller için GFR düzeyine göre doz ayarı gerekir (Tablo 2). İlaç seçimini belirleyecek spesifik bir komorbid durumu bulunmayan hastalarda tedavinin her basamağında DPP-4 inhibitörleri güvenle eklenebilir.

**Yan etkiler:** Genellikle güvenlidirler. Nadiren eklem ağrısı ve grip benzeri semptomlara yol açabilir.<sup>1</sup>

**Uyarılar:** KY'si olan hastalarda saksagliptin tercih edilmemelidir. GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) ile birlikte kullanılmamalıdır.

**Kontrendikasyonlar:** Pankreatit öyküsü

	Ticari Form	Doz Aralığı	Alınma Zamanı
Sitagliptin	100 mg	25-100 mg	Aç veya Tok (günde 1 kez)
Vildagliptin	50 mg	50-100 mg	Aç veya Tok (günde 2 kez)
Saksagliptin	5 mg	2.5-5 mg	Aç veya Tok (günde 1 kez)
Linagliptin	5 mg	5 mg	Aç veya Tok (günde 1 kez)

## 3. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 3.6. SGLT2 İnhibitörleri

**Etki mekanizması:** Böbrekte proksimal tübülüste sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibisyonu yoluyla renal glukoz atılımını artırarak kan glukoz seviyesini düşürürler.

**Kullanım şekli:** Günde bir kez aç veya tok

**A1c düşürücü etki:** %0.7-1.0

**Öne çıkan özellikler:** Hipoglisemi riski düşüktür. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH), KY ve KBH'de olumlu sonuçları gösterilmiştir. Sistolik kan basıncında 2-4 mmHg düşüş ve 2-3 kg kadar kilo kaybı sağlarlar. Ürik asit düzeyini azaltırlar.

**Yan etkiler:** İdrar yolları ve genital enfeksiyon, öglisemik ketoasidoz

**Uyarılar:** Hipotansiyon, poliüri, dehidratasyon, LDL-kolesterol artışı. İdrar ile glukoz atılımını artırdığı için tam idrar tetkikinde glukoz pozitifliği beklenen bir bulgudur. GFR 30-45 ml/dk aralığında güvenli olduklarını gösteren çalışmalar olmakla birlikte henüz bu GFR aralıklarında kullanım onayı almamıştır. Fournier gangreni ve kemik kırığı riski ülkemizde olmayan kanagliflozin için bildirilmiştir.

**Kontrendikasyonlar:** Gebelik, laktasyon, son dönem böbrek yetersizliği, diyaliz

	Ticari Form	Doz Aralığı	Alınma Zamanı
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	Aç veya Tok (günde 1 kez)
Empagliflozin	10-25 mg	10-25 mg	Aç veya Tok (günde 1 kez)

### 3. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

#### 3.7. Hazır Oral Antidiyabetik İlaç Kombinasyonları

Tedaviye uyumu artırmak için farklı oral antidiyabetik ilaçların hazır kombinasyonları geliştirilmiştir. Ülkemizdeki mevcut kombinasyonlar metformin ile olup Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** Hazır Oral Antidiyabetik İlaç Kombinasyonları

	Ticari Form	Günlük Doz	Alınma Zamanı
Pioglitazon/ Metformin	15/850, 15/1000 mg	15/850-30/2000 mg	Tok veya Aç (günde 1-2 kez)
Sitagliptin/ Metformin	50/500, 50/850, 50/1000 mg	100/1000 - 100/2000 mg	Tok veya Aç (günde 2 kez)
Vildagliptin/ Metformin	50/850, 50/1000 mg	100/1700 - 100/2000 mg	Tok veya Aç (günde 2 kez)
Repaglinid/ Metformin	1/500, 2/500 mg	2/1000 - 6/1500 mg	Yemekten önce (günde 2-3 kez)
Empagliflozin/ Metformin	5/1000, 12.5/1000 mg	10/2000 - 25/2000 mg	Tok veya Aç (günde 2 kez)

## 4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 4.1. GLP-1 Reseptör Agonistleri

**Etki mekanizması:** Glukoz bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırıp, glukagon sekresyonunu azaltarak glukoz seviyelerini düşürürler. Ayrıca mide boşalmasını geciktirerek postprandial glukoz düşüşüne katkı sağlarlar.

**Kullanım şekli:** Ülkemizde bulunan formlar subkutan olup, kullanım şekilleri aşağıda verilmiştir. Eksenatid 2x5 µg/gün başlanır ve hastanın tolerans durumuna göre 1 ay sonra 2x10 µg/gün dozuna çıkarılır. Liraglutid 0.6 mg/gün başlanır ve hastanın tolerans durumuna göre haftalık 0.6 mg/gün artışlarla 1.8 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Dulaglutid 0.75 mg/hafta başlanır ve hastanın tolerans durumuna göre 1 ay sonra 1.5 mg/hafta dozuna çıkarılır.

**A1c düşürücü etki:** %1.0-1.5

**Öne çıkan özellikler:** Tokluk hissi ve iştah azalması sağlarlar. En etkili kilo kaybı sağlayan antidiyabetik ilaçlardır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) ve KBH'de olumlu sonuçları gösterilmiştir (liraglutid ve dulaglutid).

**Yan etkiler:** Bulantı, kusma, ishal.

**Uyarılar:** Pankreatit riski vardır.

**Kontrendikasyonlar:** Pankreatit, medüller tiroid karsinomu veya multipl endokrin neoplazi tip 2 ve C hücre hiperlazi aile öyküsü.

	Ticari Form	Doz Aralığı	Alınma Zamanı
Eksenatid	5 µg/20 µL- 10 µg/40 µL kalem	10-20 µg	Yemekten önceki 60 dk içinde günde 2 kez (en az 6 saat aralya)
Liraglutid	6 mg/mL kalem	0.6-1.8 mg	Yemekten bağımsız günde 1 kez
Dulaglutid	0.75 mg/0.5 mL, 1.5mg/0.5 mL kalem	0.75-1.5mg	Yemekten bağımsız haftada 1 kez

## 4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 4.2. İnsülinler

İnsülinler diyabet tedavisinde A1c düşürücü etkisi en güçlü ilaçlardır. Bununla birlikte hipoglisemi riski yüksektir ve kilo artışına neden olurlar. Ülkemizde bulunan insülin preparatları ve özellikleri Tablo 4'te verilmiştir. Kısa ve hızlı etkili insülinler öğün öncesi bolus insülin olarak, orta-uzun ve ultra uzun etkili insülinler ise bazal insülin olarak kullanılırlar.

**Tablo 4.** İnsülin Preparatları ve Farmakokinetik Özellikleri

	Etki başlangıcı (dk)	Pik etki (saat)	Etki süresi (saat)
<b>Hızlı etkili insülinler</b>			
Lispro İnsülin- U100 Lispro İnsülin-U200 Aspart İnsülin Glulisin İnsülin <sup>1</sup>	5-15	1-2	3-4
<b>Kısa etkili insülinler</b>			
Regüler	30-60	2-4	6-8
<b>Orta etkili insülin</b>			
NPH İnsülin	60-120	4-10	10-16
<b>Uzun etkili</b>			
Detemir Glarjin U100	1-4 2-4	6-8 (zayıf) yok	18-24 ~ 24
<b>Ultra uzun etkili insülin</b>			
Glarjin U300	3-4	Yok	~36
<b>Karışım insülinler</b>			
NPH/Reguler 70/30	30 dk	2 - 4	14 -24
Protamin Aspart/Aspart 70/30	15 - 30	1 - 4	14 - 24
Protamin Lispro/Lispro 75/25	15 - 30	1 - 4	14 - 24
Protamin Lispro/Lispro 50/50	15 - 30	1 - 4	14 - 24
Protamin Aspart/Aspart 50/50	15-30	1 - 4	14 - 24
<b>Ko-formülasyon</b>			
Degludek/Aspart 70/30	5 - 15	1 - 2	~42

1: Etki başlangıcı en hızlı olan.

## 4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 4.2.1. Kısa Etkili İnsülin

Subkutan enjeksiyondan 30 dakika sonra etkisi ortaya çıkan çözünebilir kristalli bir çinko insülinidir (regüler insülin). Günümüzde intravenöz infüzyon tedavisi gerektiren durumlarda sıklıkla tercih edilen insülin tipidir.

### 4.2.2. Hızlı Etkili İnsülinler

Regüler insülin molekülündeki aminoasitlerin rekombinant DNA teknolojisi ile yer değiştirilmesi veya aminoasit ilavesi ile elde edilen insülinlerdir. Bu yapısal değişiklikler sonucunda analog insülinler daha hızlı monomer yapı oluştururlar ve böylece daha hızlı emilirler.

#### 4.2.2.1. İnsülin Lispro

B28 pozisyonundaki prolinin, B29'daki lizin ile yer değiştirdiği bir insülin analogudur. Gebelikte kullanılabilir.

#### 4.2.2.2. İnsülin Aspart

İnsülinin B28 pozisyonundaki aspartik asit ile prolin aminoasidinin yer değiştirmesi ile oluşur. Gebelikte kullanılabilir.

#### 4.2.2.3. İnsülin Glulisin

Aminoasit diziliminde B3 pozisyonundaki asparajin yerine lizin, B29 pozisyonundaki lizin yerine glutamik asidin gelmesi ile oluşur.

### 4.2.3. Orta Etkili İnsülin (NPH – Nötral Protamin Hagedorn)

Etki başlangıcı, çözünür kristalli çinko insülin ile protamin çinko insülinin birleştirilmesiyle geciktirilir. Etki süresi 24 saatten kısa olduğu için genellikle günde iki enjeksiyon gerekir. Hipoglisemi riski diğer bazal insülinlere göre daha yüksektir.

### 4.2.4. Uzun Etkili İnsülinler

Uzun etkili insülinler rekombinant DNA teknolojisi ile geliştirilmiş insülin anogları olup bazal insülin olarak kullanılırlar.



## 4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 4.2.4.1. İnsülin Detemir

İnsülin molekülünün B30 pozisyonundaki treonin çıkarılıp, 14. pozisyonundaki lizine bir 14-C yağ asidi zinciri (tetradekanoik asit) eklenmesi ile oluşmuştur. Uzun süreli etkisi enjeksiyon bölgesinde ve dolaşımdaki albümine bağlanmasından kaynaklanır. Kararlı bir bazal etki için günde bir veya iki kez kullanılması önerilir. Gebelikte bazal insülin olarak kullanılabilir.

### 4.2.4.2. İnsülin Glarjin (U-100)

İnsülin molekülünün A21. pozisyonundaki asparaginin glisinle yer değiştirmesi ve B zincirinin karboksil terminaline iki arginin eklenmesi ile oluşmuştur. Subkutan dokuya enjekte edildiğinde mikropresipitatlar oluşur ve bu sayede insülin dolaşıma yavaşça geçer. Genellikle günde bir kez kullanılır.

### 4.2.5. Ultra Uzun Etkili İnsülinler

Ultra uzun etkili bazal insülin analogu olarak glarjin U-300 ve degludek mevcut olup, ülkemizde monoform olarak sadece glarjin U-300 bulunmaktadır.

### 4.2.5.1. İnsülin Glarjin (U-300)

Glarjin U-300 (Toujeo®), glarjin U-100'ün yoğunlaştırılmış bir formudur. Bir mililitresinde 300 IU glarjin bulunmaktadır. Günde bir kez uygulanır ve etkisi 36 saate kadar uzar. Pik etkisi yoktur ve daha kararlı bir etki profiline sahiptir. Kararlı plazma konsantrasyonuna 72 saatte ulaştığı için doz değişimleri en az 3 günde bir yapılmalıdır. Glarjin U-300'ün özellikle nokturnal hipoglisemi riski diğer bazal insülinlere göre daha azdır.

### 4.2.6. Hazır Karışım İnsülin Preparatları

Bu insülinler prandial ve bazal insülin ihtiyacını tek enjeksiyonla karşılayarak kolay kullanım avantajı sunarlar. Ülkemizde bulunan hazır karışım insülin preparatları ve özellikleri Tablo 4'te verilmiştir.

## 4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

### 4.2.7. Ko-formülasyon İnsülin

Ko-formülasyon iki farklı molekülün tek preparatta birleştirilmesidir. Ülkemizdeki mevcut ko-formülasyon insülin %70 insülin degludek ve %30 insülin aspart içerir (Ryzodeg®). Öğün öncesi günde bir veya iki kez kullanılabilir. İçerdiği bazal bileşen olan insülin degludek en uzun etkili insülin tipidir. Doz değişimleri 3-7 günde bir yapılmalıdır.

Degludek insülin subkutan enjekte edildiğinde multiheksamerik zincirlere dönüşür ve yavaşça çözülerek monomerler şeklinde sistemik dolaşıma katılır. İnsülin degludek'in yarı ömrü 25 saattir. Etkisi 30-60 dakikada başlar, pik yapmaz ve etki süresi yaklaşık 42 saattir.

### 4.3. İnsülin ve GLP-1 RA Kombinasyonu

Ülkemizde mevcut olan insülin + GLP-1 RA kombinasyonu, glarjin insülin ve liksisenatid içermekte olup kullanıma hazır iki kalem formu vardır (100 IU glarjin + 33 µg/mL liksisenatid ve 100 IU glarjin + 50 µg/mL liksisenatid, Soliqua®).

Açlık ve tokluk kan şekeri üzerine etkilidir. İnsülinin kilo artırıcı etkisini nötralize etmesi öne çıkan özelliğidir. Geçirilmiş pankreatit öyküsü olanlarda ve inkretin sistem üzerinden etkili diğer ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır.

	Ticari Form	Doz Aralığı	Alınma Zamanı
İnsülin glarjin/ liksisenatid	100 U/mL + 33 µg /mL / 100 U/mL + 50 µg/mL	10-60 IU glarjin İnsülin glarjin, 5-20 µg liksisenatid	Yemektan önceki 1 saat içinde (günde 1 kez)

Oral antidiyabetik ve/veya GLP-1 RA tedavisi kullanan hastalarda GLP-1 RA kesilerek, 100 IU/50 µg'lık formundan 10 doz başlanır (10 IU glarjin/5 µg liksisenatid başlanmış olur). Bazal insülin tedavisi kullanan hastaların günlük insülin ihtiyacı 20-30 IU arasında ise 100 IU/50 µg'lık formundan 20 doz başlanır (20 IU glarjin/10 µg liksisenatid başlanmış olur). Günlük insülin ihtiyacı 30-60 IU arasında ise 100 IU/33 µg'lık formundan 30 doz başlanır (30 IU

## 4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

glarjin/10 µg liksisenatid başlanmış olur, Tablo 5). Öğünden önceki 1 saat içinde subkutan olarak günde bir kez uygulanır. AKŞ düzeylerine göre doz haftada 2-4 IU artırarak veya azaltılarak titre edilir. Doz 100 IU/50 µg'lık formdan maksimum 40 doza kadar, 100 IU/33 µg'lık formdan ise maksimum 60 doza kadar artırılabilir. Daha yüksek dozlarda alternatif tedavilere geçilmelidir. Günde 2 kez bazal insülin kullanan hastalarda başlangıç dozu toplam insülin dozu %20 azaltılarak belirlenir.

**Tablo 5.** Soliqua Kullanım Şeması

		Önceki Tedavi		
		OAD veya GLP-1 RA kullanan	Bazal İnsülin 20-30 IU kullanan	Bazal İnsülin 30-60 IU kullanan
Kalem formu ve başlangıç dozu	Soliqua 100 IU/50 µg	10 doz başla	20 doz başla	
	Soliqua 100 IU/33 µg			30 doz başla

## 5. KLİNİK PRATİKTE C-PEPTİD

C-peptid, pankreas beta hücrelerinden insülin ile birlikte salgılanan ve beta hücre rezervlerini öngörmeye insülinde daha değerli bir hormondur. Tip 2 diyabetli bazı hastalarda insülin tedavisine başlamada gecikmeler olabilmektedir. Bu nedenle beta hücre rezervlerinin saptanması, zamanında insülin tedavisi gerekliliğini belirlemede yardımcı olacaktır. Bu amaçla en az 8 saatlik açlık sonrası C-peptid düzeylerinin ölçülmesi yol gösterici olabilir. KBH yalancı yükseklığe, gluko-lipotoksisite ise yalancı düşüklüğe neden olabilir. C-peptid düzeyine göre tedavi seçenekleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** C-Peptid Düzeylerine Göre Tedavi Seçimi

C-Peptid Düzeyi (ng/mL)	Tedavi Önerisi
<0.5	Çoklu insülin tedavisi ( $\geq 2$ enjeksiyon)
0.5-1.8	Oral antidiyabetik / GLP-1 RA + bazal insülin veya Çoklu insülin tedavisi ( $\geq 2$ enjeksiyon)
>1.8	Çoklu oral antidiyabetik ve/veya insülin dışı enjektabl tedavi

## 6. YENİ TANI TIP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

Katabolik durumlar (kilo kaybı, hipertrigliseridemi, ketozis) mevcutsa A1c düzeyinden bağımsız olarak insülin tedavinin bir parçası olmalıdır. Bu hastalarda bazal-bolus insülin tedavi rejimi tercih edilir. Zamanında başlanan insülin tedavisi ile genellikle 2-4 hafta içinde gluko-lipotoksisite ile birlikte beta hücre fonksiyonlarında da düzelme sağlanır. Gluko-lipotoksisite düzeldikten sonra tedavi rejiminin basitleştirilmesi ve/veya oral ajanlarla tedaviye devam etmek mümkün olabilmektedir. Bu nedenle yeni tanı almış hastalarda C-peptid düzeyleri 2-4 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir. C-peptid düzeyine göre tedavi kararının verilmesi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Katabolik durum olmayan hastalarda tedavi A1c düzeylerine ve komorbid durumlara göre planlanır.

### 6.1. A1c %6.5-8

Kontrendike bir durum olmadığı sürece monoterapide ilk ilaç olarak standart salınlı metformin başlanmalıdır. Standart salınlı metformin ile GIS yan etkiler yaşanırsa, modifiye salınlı metformin düşünülebilir.

Metformin tedavisinin tolere edilemediği veya kontrendike olduğu durumlarda monoterapide kullanılacak ilacın seçilmesinde hastanın klinik özellikleri dikkate alınır.

Monoterapide ilk tercih metformin olmakla birlikte bilinen ASKVH, KY ve KBH'ı olanlarda SGLT2 inhibitörleri veya GLP-1 RA; NAYKH varlığında TZD (pioglitazon) gibi ek faydaları gösterilmiş diğer ilaçlar da ilk basamakta düşünülebilir (Tablo 7).

## 6. YENİ TANI TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

Aşağıdaki komorbid durumların varlığında öncelikle tercih edilmesi önerilen ilaçlar:

- **Bilinen ASKVH veya yüksek ASKVH riski (Bakınız Tablo 7)**

Kardiyovasküler olay riskini azaltmak için empagliflozin veya dapagliflozin, kardiyovasküler ölümü azaltmak için empagliflozin (EMPA-REG ve DECLARE); GLP-1 RA (liraglutid ve dulaglutid; LEADER ve REWIND).

**Tablo 7.** Tip 2 Diyabetik Hastalarda Yüksek Kardiyovasküler Risk Göstegeleri

%50'den daha az koroner, karotis veya alt ekstremitte arter darlığı olan  $\geq 55$  yaş hastalar

Sol ventrikül hipertrofisi olan  $\geq 55$  yaş hastalar

$\geq 3$  majör risk faktörü<sup>a</sup> olan hastalar

Diyabet süresi  $\geq 10$  yıl olan ve ek risk faktörü<sup>a</sup> olan hastalar

<sup>a</sup>Yaş, hipertansiyon dislipidemi, sigara, obezite

- **Kalp Yetersizliği**

SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin ve empagliflozin)

Düşük EF'li (<%45) KY'ne bağlı hastane yatışlarını azaltmak için dapagliflozin ve empagliflozin, kardiyovasküler ölümü azaltmak için dapagliflozin (DAPA-HF ve EMPEROR-reduced).

- **KBH (GFR <60 mL/dk veya albuminuri >30 mg/gün)**

SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin) ve GLP-1 RA (liraglutid, dulaglutid)

Kardiyovasküler koruma çalışmalarında SGLT2 inhibitörlerinin renal koruyucu özellikleri ortaya konmuştur (EMPA-REG, DECLARE). Primer renal koruma çalışması dapagliflozin için tamamlanmış olup, diyabeti olan ve olmayan KBH'de renal koruyucu etkisi gösterilmiştir (DAPA-CKD). Empagliflozinin primer renal koruma çalışması ise devam etmektedir (EMPA-KIDNEY).

## 6. YENİ TANI TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

Liraglutid ve dulaglutid'in kardiyovasküler güvenlik çalışmalarında renal koruyucu özellikleri gösterilmiştir (LEADER ve REWIND).

- **NAYKH**

Tiyazolidindion (pioglitazon)

- **Obezite**

GLP-1 RA, SGLT2 inhibitörleri, metformin, akarboz

### 6.2. A1c %8-10

Kontrendike bir durum yoksa ilaçlardan bir tanesi metformin olmak üzere, 2 ya da 3 antidiyabetik ajanla kombinasyon tedavisi başlanmalıdır. Kombinasyonda kullanılacak diğer ilaçların belirlenmesinde hastanın klinik özellikleri göz önüne alınmalıdır.

### 6.3. A1c $\geq$ %10

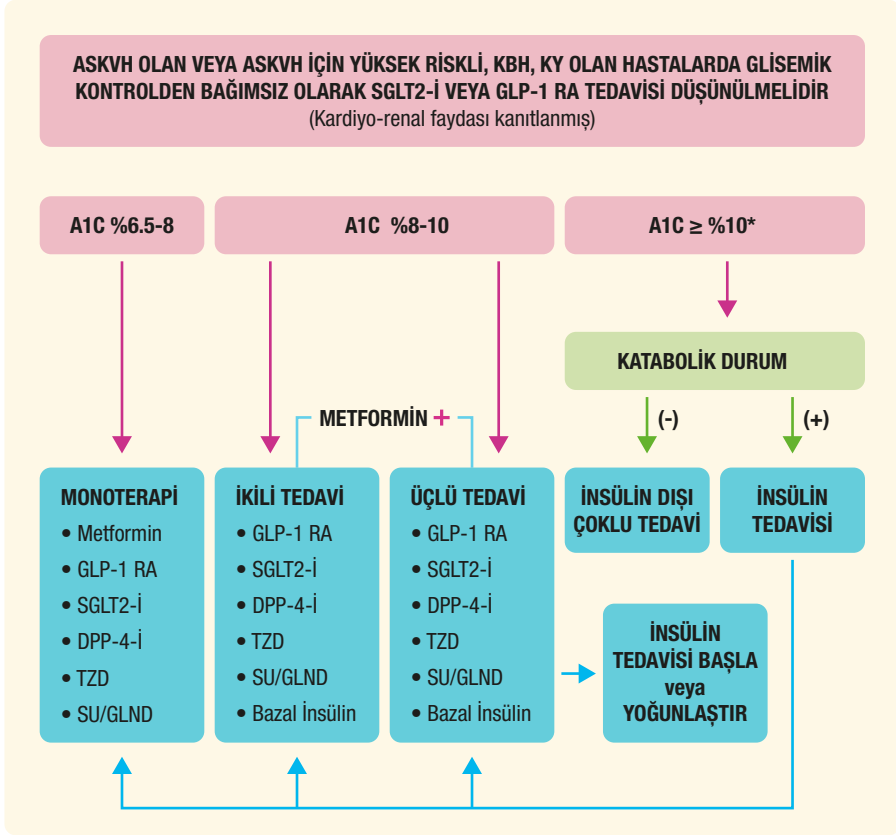
Katabolik durumların varlığında insülin tedavi rejiminin bir parçası olmalıdır. Kan şekeri regülasyonu sağlandıktan 2-4 hafta sonra açlık C-peptid düzeyleri göz önünde bulundurularak Tablo 6'da belirtildiği gibi tedavi planı yapılabilir.

Katabolik durumların olmadığı koşullarda insülin dışı çoklu tedavi rejimleri tercih edilebilir. Tedavi seçiminde hastanın klinik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. İnsülin dışı çoklu tedavide en az 3 antidiyabetik ilaç kullanılmalıdır. A1c  $\geq$ %12 olduğu durumlarda insülin tedavi rejimleri öncelikli olarak düşünülmelidir.

Yeni tanı tip 2 diyabetli hastalarda tedavi yaklaşımı Tablo 8'de özetlenmiştir. Tedavi etkinliği 3 ay sonra değerlendirilir. A1c %7-7.5 arasında ise hastanın YTD ve tedaviye uyumu gözden geçirilir. Kullanmakta olduğu ilaçlar maksimum doza doğru titre edilebilir. A1c  $\geq$ %7.5 ise tedavi yoğunlaştırılır. Tedavinin nasıl yoğunlaştırılacağı farmakolojik tedavi yoğunlaştırma bölümünde (bölüm 7.2) anlatılmıştır.

## 6. YENİ TANI TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

**Tablo 8.** Yeni Tanı Tip 2 Diyabet Tedavi Algoritması



\*A1c  $\geq$  %12 olduğu durumlarda insülin tedavi rejimleri önceliklidir

### İlaç Tercih Öncelikleri

- **ASKVH veya Yüksek ASKVH Riski:** SGLT2 inhibitörü veya GLP-1 RA (KV faydası kanıtlanmış)
- **KBH:** SGLT2 inhibitörü; SGLT2 inhibitörü kullanılamıyorsa KV faydası kanıtlanmış GLP-1 RA
- **KY:** SGLT2 inhibitörü
- **NAYKH:** Tiazolidindion (Pioglitazon)
- **Obezite:** GLP-1 RA, SGLT2 inhibitörü, metformin, akarboz

Bilinen tip 2 diyabetli hastalarda 3-6 aylık aralıklarla A1c izlenmelidir. Bireyselleştirilmiş hedef A1c'ye ulaşmak için antidiyabetik ilaçların doz titrasyonları ve/veya tedavi yoğunlaştırılması yapılmalıdır. Tedavi yoğunlaştırılırken YTD tekrar gözden geçirilmelidir. Aynı etki mekanizmalarına sahip antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımları (örneğin sülfonilüreler ve glinidler veya DPP-4



## 7. BİLİNEN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİ YÖNETİMİ

inhibitörleri ve GLP-1 RA) ile ilgili etkinlik ve güvenlik çalışmaları olmaması ve olası yan etki artışı nedeniyle önerilmemektedir.

**Tedavinin yoğunlaştırılmasında komorbid durumlar tedavinin her basamağında göz önüne alınmalıdır.**

### 7.1. OAD Kullananlarda Yoğunlaştırma

Tedavi almakta olan hastalarda yoğunlaştırma A1c düzeylerine göre yapılır (Tablo 9).

#### 7.1.1. Monoterapi Kullananlarda

A1c %7-7.5 ise YTD gözden geçirilir. Üç ay sonra YTD'ye rağmen A1c düzeyleri halen %7-7.5 ise tedavi yoğunlaştırılır. Bu düzeylerde akarboz eklenebilir veya metformin maksimum doza çıkılabilir.

A1c %7.5-8.5 arasında ise 1 oral antidiyabetik veya GLP-1 RA tedaviye eklenir.

A1c %8.5-10 arasında ise 1 veya 2 oral ve/veya enjektabl antidiyabetik tedaviye eklenir.

A1c  $\geq$  %10 ise insülin tedavi rejiminin bir parçası olmalıdır.

#### 7.1.2. İkili OAD Kullananlarda

A1c %7-7.5 ise YTD gözden geçirilir. Üç ay sonra YTD'ye rağmen A1c düzeyleri halen %7-7.5 ise tedavi yoğunlaştırılır. Bu düzeylerde kullanılmıyorsa tedaviye akarboz eklenebilir veya metformin maksimum doza çıkılabilir.

A1c %7.5-8.5 arasında ise 1 oral ve/veya 1 enjektabl antidiyabetik tedavi (GLP-1 RA veya bazal insülin) eklenir.

A1c %8.5-10 arasında ise kullandığı antidiyabetikler arasında güçlü etkili oral antidiyabetik (sekretagog veya pioglitazon) yoksa bu ilaçlardan birisi, ikisi veya GLP-1 RA veya bazal insülin veya GLP-1 RA ve bazal insülin kombinasyonu eklenebilir.

## 7. BİLİNEREN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİ YÖNETİMİ

A1c  $\geq$ %10 ise çoklu insülin tedavisi rejiminin bir parçası olmalıdır.

### 7.1.3. Üçlü OAD Kullananlarda

A1c %7-7.5 ise YTD gözden geçirilir. 3 ay sonra YTD'ye rağmen A1c düzeyleri hala %7-7.5 ise tedavi yoğunlaştırılır. Bu düzeylerde kullanılmıyorsa tedaviye akarboz eklenebilir veya metformin maksimum doza çıkarılabilir.

A1c %7.5-8.5 arasında ise 1 enjektabl ve/veya 1 oral antidiyabetik tedavi eklenir.

A1c %8.5-10 arasında ise tedaviye enjektabl antidiyabetik veya çoklu insülin eklenir.

A1c  $\geq$ %10 ise bazal bolus insülin tedavisi öncelikli olmak üzere çoklu insülin tedavisi tedavinin bir parçası olmalıdır.

**Tablo 9.** Bilinen Tip 2 Diyabeti Olanlarda A1c Düzeylerine Göre Tedavi Yoğunlaştırılması

A1c (%)	Monoterapi	İkili	Üçlü
7-7.5	YTD $\pm$ Akarboz / Metformin 2550 mg/gün çıkarılabilir		
7.5-8.5	+ 1 OAD / GLP-1 RA	+ 1 OAD/ EAD*	EAD*/ $\pm$ 1 OAD
8.5-10	+ 1-2 OAD**/ EAD*	+1-2 OAD**/ EAD*	EAD*/ Çoklu insülin
$\geq$ 10	EAD* / Çoklu insülin	Çoklu insülin	Çoklu insülin (Bazal-Bolus)

\* EAD: GLP-1 RA / bazal insülin veya ikisinin kombinasyonu

\*\* Bu düzeyde güçlü etkili OAD (sekretagog veya pioglitazon) tercih edilmelidir. C-peptid düzeyi düşük olan hastalarda sekretagog OAD tercih edilmemelidir. İnsülin tedavi tercihlerinde C-peptid düzeyleri yol gösterici olabilir (Tablo 6).

### 7.2. Enjektabl Tedavi ve Yoğunlaştırma

VKİ $\geq$ 27 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda tedaviye insülden önce GLP-1 RA eklenmesi düşünülmelidir. GLP-1 RA eklenmesine rağmen hedef kan şekere ulaşılama-yan hastalarda tedaviye bazal insülin eklenir veya sabit oranlı GLP-1 RA+bazal insülin kombinasyonu tedavisine geçilebilir. Uygun hastalarda ana öğün öncesinde günde 1 kez ko-formülasyon insülin de başlanabilir.

Tedaviye bazal insülin ekleneceği durumlarda;

- A1c %7-8 arasında ise 10 IU veya 0.1-0.2 IU/kg,
- A1c  $\geq$ %8 ise 0.2-0.3 IU/kg başlanır (Tablo 10).

Bazal insülin olarak NPH, detemir, glarjin U-100 ve glarjin U-300 kullanılabilir. Hipoglisemi riski olan hastalarda glarjin U-300 tercih edilebilir. Yüksek doz bazal insülin ihtiyacı (>0.5 IU/kg) olan hastalarda toplam doz ikiye bölünebilir veya glarjin U-300'e geçilebilir.

AKŞ hedefine ulaşana kadar bazal insülin dozu 1-3 günde bir titre edilir. Titrasyonun nasıl yapılacağı Tablo 10'de verilmiştir. Ayrıca bazal insülin dozu hedef AKŞ düzeyinin 40 mg/dL üzerindeki yüksekliklere kadar 2 IU, daha yüksek ölçümlerde ise 4 IU artırılabilir (örneğin: AKŞ hedefi 100 mg/dL olan bir hastada ölçülen AKŞ 100-140 mg/dL arasında 2 IU, AKŞ >140 mg/dL ise 4 IU). Herhangi bir nedene bağlı olmadan gelişen hipoglisemi durumunda toplam insülin dozu %10 düşürülür veya glarjin U-300 tedavisine geçilebilir.

#### 7.2.1. Bazal İnsülin Kullanan Hastalarda Tedavi Yoğunlaştırılması

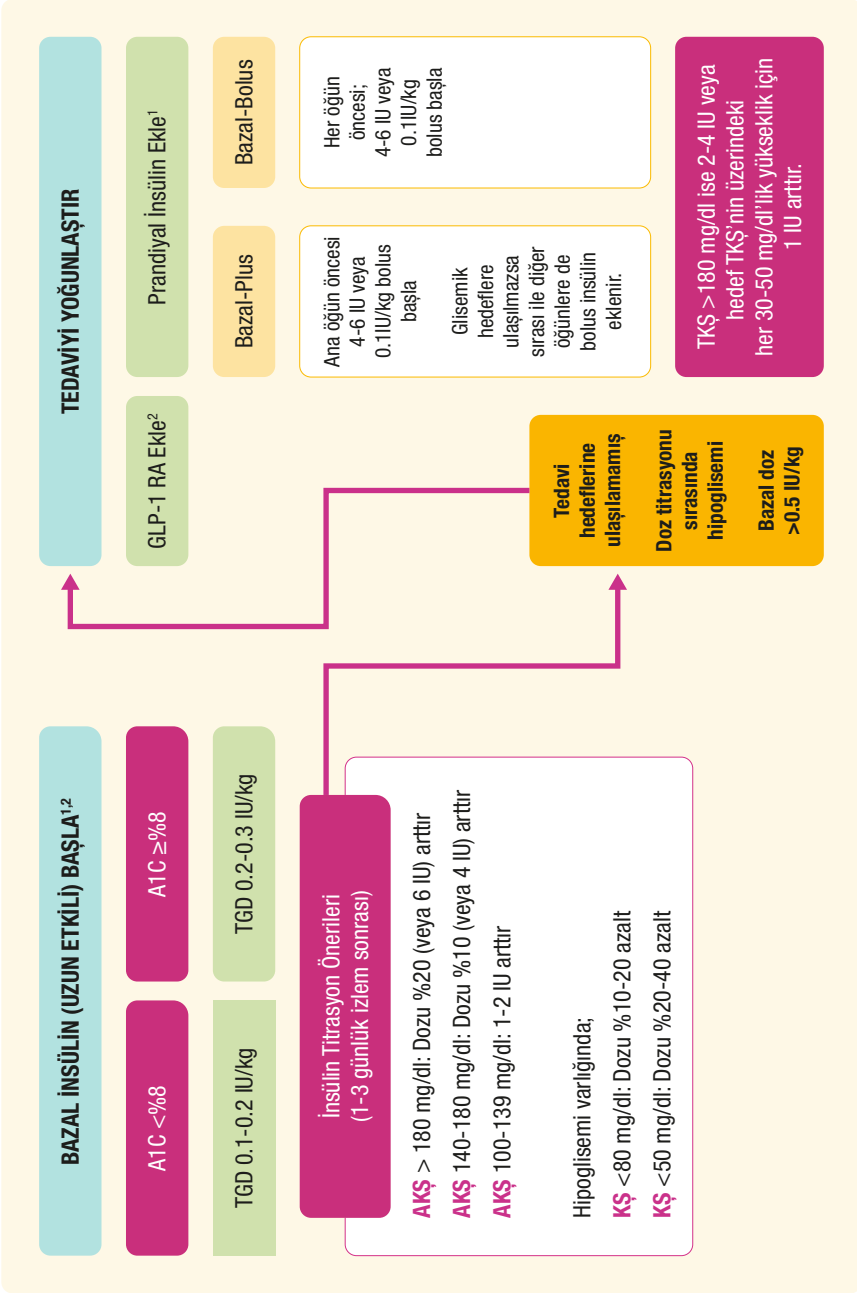
Bazal insülin kullanan hastalarda şu durumlarda tedavi yoğunlaştırılmalıdır:

- 1- AKŞ hedeflerine ulaşılmasına rağmen hedef A1c değerlerine ulaşamıyorsa
- 2- Bazal insülin ihtiyacı 0.5 IU/kg/gün'den fazlaysa
- 3- Hedef AKŞ ulaşılmasına rağmen günün herhangi bir döneminde hipoglisemi geliyorsa

VKİ  $\geq$ 27kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda daha önceki basamakta verilmemişse bazal insülin tedavisine GLP-1 RA eklenmesi önerilir veya tedaviye sabit oranlı GLP-1 RA+bazal insülin kombinasyonu ile devam edilebilir.

## 7. BİLİNEREN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİ YÖNETİMİ

**Tablo 10.** Enjektabl Tedavi Yönetimi



<sup>1</sup> Uygun hastalarda ko-formülasyon başlanabilir <sup>2</sup> Sabit oranlı GLP-1 RA+bazal insülin kombinasyonu da tercih edilebilir

## 7. BİLİNEREN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİ YÖNETİMİ

Bazal insülin ± GLP-1 RA kullanan hastalarda tedaviye tekli veya çoklu bolus insülin eklenir. Bolus insülin eklenmesi durumunda alıyorsa GLP-1 RA kesilir. Bolus insülin, günün en ağır öğünü öncesinde (ülkemizde genellikle akşam yemeği) 4-6 IU veya 0.1 IU/kg olarak başlanır. TKŞ hedeflerine ulaşılan kadar bolus insülin dozu 1-3 günde bir titre edilir. Hedef TKŞ'nin üzerindeki her 30-50 mg/dL'lik artış için 1 IU artırılır. Tablo 10'da bazal insülin tedavisinin prandiyal insülin (bazal plus/bolus) ile yoğunlaştırılması özetlenmiştir. Bazal insülin tedavisi günde 2 kez hazır karışım insülin veya günde 1-2 kez ko-formülasyon insülin tedavisine geçilerek de tedavi yoğunlaştırılabilir (Tablo 11).

Bu yaklaşımların avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Örneğin, bazal-plus/bolus insülin tedavi rejimi düzensiz yemek yiyen hastalar için esneklik sağlar, hazır karışım insülin ve ko-formülasyon insülin tedavisi kullanımı kolay ve uygulanabilir bir tedavi rejimi sağlar (Tablo 12). Ko-formülasyon insülin, hazır karışım insülinlere göre daha az hipoglisemi riski taşır. Bu nedenle bazal-plus insülin tedavisi karışım insülin tedavisi ile yoğunlaştırılırken tercih edilebilir veya hazır karışım insülin ile hipoglisemi yaşayan hastalarda günde 2 kez ko-formülasyon insülin tedavisine geçilebilir.

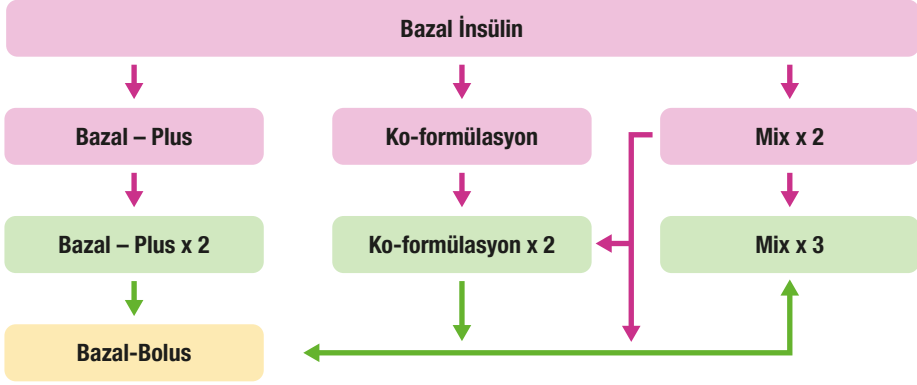
Tedavi rejimine bolus insülin eklendiğinde insülin sekretagogları kesilmelidir. Ancak kontrendike olmadıkça metformin, DPP-4 inhibitörü ve SGLT2 inhibitörü ilaçlar devam edilebilir. Kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalarda, özellikle yüksek doz insülin ihtiyacı olanlarda, pioglitazon eklenmesi hem kan şekeri kontrolünün sağlanmasında hem de insülin ihtiyacının azalmasında yardımcı olabilir. Fakat ödem, kilo artışı gibi potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

### 7.2.2. Bazal-Plus İnsülin Kullananlarda Tedavi Yoğunlaştırılması

Bazal-plus insülin tedavisi alan hastalarda tedavi genellikle diğer öğünlere ilave bolus insülinler eklenerek bazal-bolus tedaviye yoğunlaştırılır. A1c  $\geq$  %10 veya ciddi hiperglisemi semptomları varsa bazal-bolus insülin tedavisine geçilebilir. Alternatif olarak bazal-bolus insülin tedavisini uygulamada zorluk yaşayan hastalarda günde 3 kez hazır karışım insülin tedavisi düşünülebilir. Günde 3 kez uygulanan hazır karışım insülin tedavisinde genellikle %50'lik karışım tercih edilir.

## 7. BİLİNEREN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİ YÖNETİMİ

**Tablo 11.** Bazal İnsülin Tedavisinin Yoğunlaştırılması



**Tablo 12.** İnsülin Yoğunlaştırma Yönteminin Belirlenmesi

Faktör	Hazır Karışım / Ko-formülasyon İnsülin	Bazal-plus / bolus tedavi
Enjeksiyon sıklığı tercihi	Daha az enjeksiyon	Çok sayıda yapabilir
Yemek zamanı ve karbonhidrat içeriği	Değişken değil	Değişken
Postprandiyal hiperglisemi	Hafif	Belirgin
Uygulama becerisi, eğitim	Sınırlı	Yeterli

### 7.3. Hazır Karışım İnsülin Tedavisi

Başlangıç insülin dozu 0.3-0.5 IU/kg olacak şekilde hesaplanır ve doz ikiye bölünerek sabah ve akşam yemeğinden önce uygulanır. Doz titrasyonu öğün öncesi kan şekeri düzeyine göre yapılır. Sabah yapılacak insülin dozu akşam öğün öncesi kan şekere göre, akşam yapılacak insülin dozu sabah AKŞ düzeyine göre ayarlanır (Tablo 13). Öğün öncesi kan şekeri hedeflerine ulaşmaya çalışılırken hipoglisemi yaşıyorsa veya AKŞ hedeflerine ulaşılmasına rağmen A1c hedefine ulaşılamıyorsa tedavi yoğunlaştırılır. Bu amaçla günde 3 kez hazır karışım insülin veya bazal-bolus insülin tedavi rejimlerine geçilebilir (Tablo 11).

## 7. BİLİNEN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİ YÖNETİMİ

**Tablo 13.** Karışım/Ko-formülasyon İnsülin Doz Titrasyonu Şeması\*

Öğün Öncesi KŞ (mg/dL)	Doz Titrasyonu
< 50	- 4 IU
50-79	-2 IU
80-120	Değişiklik yok
120-140	+ 2 IU
>140	+ 4 IU

\* Ko-formülasyon için doz titrasyonu 3-7 gün ara ile yapılması gerekir

### 7.3.1. Günde 2 Kez Hazır Karışım İnsülin Tedavi Rejiminin Yoğunlaştırılması

Tedavi yoğunlaştırılırken hastanın kullanmakta olduğu toplam insülin dozunda %10-20 artış yapılabilir. Ancak hipoglisemi yaşayan hastalarda aynı dozda veya %10-20 düşüş yapılarak da bu tedavilere geçilebilir.

#### 7.3.1.1 Günde 3 Kez Hazır Karışım Rejimine Geçiş

Hiperglisemi bazen hipoglisemiye rebound olarak gelişebileceğinden hipoglisemi yaşanıp yaşanmadığı sorgulanmalıdır. Mix 50 hazır karışım insülin tedavisine geçiş yapılmak isteniyorsa hastanın mevcut kullanmakta olduğu toplam insülin dozu 3 ana öğün öncesine eşit şekilde paylaşılır. Mix 25 veya Mix 30 hazır karışım insülin tedavisi ile devam edilmek isteniyorsa sabah 3 birim, öğlen 1 birim ve akşam 2 birim olacak şekilde doz ayarlanı (alternatif olarak sabah 2, öğle 1 ve akşam 2 birim).

Örnek: Günlük toplam 50 IU hazır karışım insülin kullanan hastada, doz 60 IU'ye (%10-20 artırılarak) çıkılarak sabah 30 IU, öğle 10 IU ve akşam 20 IU olacak şekilde kullanılabilir.

### 7.3.1.2 Bazal-Bolus İnsülin Tedavisine Geçiş

Bazal-bolus insülin tedavi rejimine geçilirken toplam insülin dozunun %40-50'si bazal (obez hastalarda bazal insülin ihtiyacı biraz daha yüksek olabilir), %50-60'ı bolus insülin olarak ayarlanır. Hesaplanan bolus insülin dozu 3 ana öğün öncesine eşit olarak paylaşılır. Genel uygulama böyle olmakla birlikte hastanın yaşam tarzı ve diyet alışkanlıklarına göre uygulanacak bolus dozları değiştirilebilir. Pratik bir uygulama olarak ağırlıklı öğün (ülkemizde çoğunlukla akşam yemeği) öncesi bolus insülin dozu 2 IU daha fazla, az tüketilen öğünde ise 2 IU daha az verilebilir.

### 7.4. Bazal-Bolus İnsülin Tedavisi

Daha önce insülin kullanmayan, doğrudan bazal-bolus insülin tedavi rejimi başlanacak hastalarda toplam insülin dozu 0.4-0.6 IU/kg olacak şekilde hesaplanır. Doz ayarlaması bazal-bolus insülin tedavisine geçiş bölümünde anlatıldığı şekilde yapılır.

Örnek: Vücut ağırlığı 96 kg olan bir hasta için günlük toplam insülin dozu;  $96 \times 0.5 = 48$  IU hesaplanır. Dozun yarısı olan 24 IU bazal, geri kalanı  $3 \times 8$  IU şeklinde bolus insülin olarak öğün öncesi uygulanır.



Ülkemizde mevcut antidiyabetik ilaçların etki profilleri Tablo 14'de verilmiştir.

### Yeni Tanı Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi

- A1c %6.5-8 arasında ise YTD ile birlikte monoterapi başlanır. Monoterapi-de ilk tercih metformin olmakla birlikte; yüksek ASKVH riski, KY, KBH ve NAYKH gibi durumların varlığında ek faydaları gösterilmiş diğer ilaçlar da düşünülebilir.
- A1c %8-10 arasında ise YTD ile birlikte 2-3 OAD başlanır. İlaç seçiminde hastaların komorbid hastalıkları göz önüne alınır.
- A1c  $\geq$ %10 ise katabolik durum varlığında insülin, yoksa insülin veya insülin dışı çoklu tedavi düşünülebilir.

### Bilinen Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi

Mevcut tedavi ile glisemik hedeflere ulaşılamadığında komorbid durumlar dikkate alınarak ilaç seçimi yapılır.

### Enjektabl Tedaviye Geçiş

VKİ $\geq$ 27 kg/m<sup>2</sup> ise öncelikli olarak GLP-1 RA eklenir. GLP-1 RA kullanılmasına rağmen hedef A1c düzeyine ulaşılamayan hastalarda bazal insülin eklenir veya sabit karışimli GLP-1 RA+bazal insülin kombinasyonu düşünülebilir. Uygun hastalarda ana öğün öncesinde günde 1 kez ko-formülasyon insülin de başlanabilir.

### Enjektabl Tedavi Yoğunlaştırılması

Bazal insülin ve/veya GLP-1 RA kullanan hastada; bazal-plus veya günde 2 kez hazır karışım veya günde 1-2 kez ko-formülasyon insülin tedavi rejimlerinden birisi seçilebilir. Bu tedavi rejimleri ile glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda yoğun insülin tedavi rejimi olarak bazal-bolus veya günde 3 kez hazır karışım tedavisine geçilir.

**Tablo 14.** Antidiyabetik ilaçlar ve Etki Profilleri

	Metformin	GLP-1 RA	SGLT2-i	DPP-4-i	SU/GLN	TZD	AGİ	İnsülin
Hipoglisemi	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Orta/Yüksek	Düşük	Düşük	Yüksek
Kilo	Hafif kilo kaybı	Kilo kaybı	Kilo kaybı	Nötr	Kilo artışı	Kilo artışı	Nötr veya hafif kilo kaybı	Kilo artışı
Renal	GFR <30 ml/dk kontrendike	Faydalı (lira-, dulaglutid)	Faydalı	Linagliptin dışındaki ajanlar için doz ayarlaması gereklidir.	Artmış hipoglisemi riski	Nötr	Nötr	Artmış hipoglisemi riski
GİS	Hafif-Orta	Hafif-Orta	Nötr	Nötr-Hafif	Nötr-Hafif	Nötr	Orta	Nötr
KY	Nötr	Nötr	Faydalı	Saksagliptin için artmış risk	Nötr	KY'de kullanılmamalı	Nötr	Potansiyel risk
ASKVH	Potansiyel fayda	Faydalı (lira-, dulaglutid)	Faydalı	Nötr	Nötr	Potansiyel fayda	Potansiyel fayda	Nötr
Kemik	Nötr	Nötr	Nötr (Kanamiflozin ile artmış risk)	Nötr	Nötr	Postmenopozal artmış kırık riski	Nötr	Nötr
NAVKH	Nötr	Potansiyel fayda (liraglutid)	Nötr	Nötr	Nötr	İnflamasyon ve fibrozis önleyici etki	Nötr	Nötr

■ Faydalı ■ Potansiyel fayda veya düşük yan etki ■ Nötr ■ Orta risk, dikkatli kullan ■ Yüksek risk, yan etkilere dikkat





**KEDD**

Klinik Endokrinoloji ve  
Diyabet Derneği