

BİRİNCİ BASAMAKTA DİABET TANISI VE TEDAVİSİ

Danışman:Prof.Dr.Mehmet UNGAN

Hazırlayan:Dr.Hafize YEĞİN

DIABETUS MELLİTUS

ETİYOLOJİK SINIFLANDIRILMASI

- **I-Diabetes Mellitus tip1** (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)
 - a)İmmun aracılıklı(adacık otoantikorları+)%90
 - b)İdiopatik(adacık otoantikorlar-)%10
- **II-Diabetes Mellitus tip2** (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
- **III-Gestasyonel Diabetes Mellitus** (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)
- **IV-Diğer Spesifik Diabet Tipleri** (MODDY,pankreasın ekzokrin doku hastalıkları,enfeksiyonlar...)

DIABETUS MELLİTUS

TABLO 1.1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri⁽¹⁾

	Aşkar DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C ^(****)	≥%6.5 [≥48 mmol/mol]	-	-	-	%5.7-6.4 [39-46 mmol/mol]

⁽¹⁾Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. ^(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ^(****)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobün A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

DİABET TANISI

- Diyabet tanısı **4** yöntemden herhangi **1** 'i ile konulabilir.(**AKŞ,OGTT 2.st KŞ,Rastgele KŞ,Hba1c**)
- Çok ağır diyabet semptomları yoksa daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir.

DİABET TANISI

75 g glukoz ile standart OGTT yapılması APG'ye göre;

- daha **sensitif**
- daha **spesifik**
- aynı kişide günden güne **değişkenliği yüksek**
- **emek yoğun ve maliyetli**
- Diğer taraftan, **APG'nin**
- daha **kolay** uygulanabilmesi
- **ucuz** olması
- klinik pratikte kullanımını artırmaktadır.

DİABET TANISI (Disglisemi)

- OGTT'de
- açlık ve 2.st glukoz normal (ya da BAG/BGT aralıklarında)
- 2.st'ten önceki herhangi bir PG düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu durumlar
- Aşikar diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın bir yaklaşım

DIABETES

Diyabetin Bilinen
Belirtileri

KNOW THE SYMPTOMS

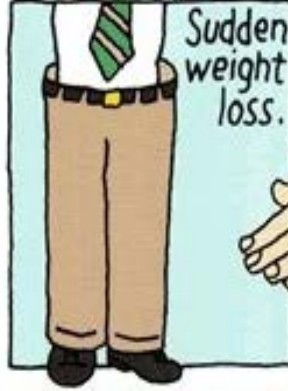
Sürekli Yorgunluk



Sık İdrara Çıkmak



Ani Kilo Kaybı



İyileşmeyen Yaralar



Cinsel Sorunlar



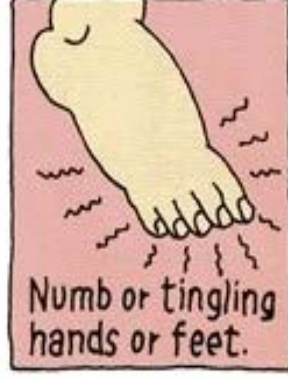
Always hungry.



Blurry vision.



Numb or tingling hands or feet.



Always thirsty.



Vaginal infections.



Sürekli Açlık

Bulanık Görmek

Ellerde veya
Ayaklarda Uyuşma ya
da Karıncalanma

Sürekli Susamak

Vajinal Enfeksiyonlar

TİP 1 DM

- **Mutlak insülin eksikliği** vardır.
- Genellikle **30 yaşından önce** başlar.6, 13,20 yaş civarı 3 pik görülür.
- Latent otoimmün diyabet (**LADA**)formunun ileri yaşlarda da görülebilir.
- **Hiperglisemiye ilişkin semptom ve bulgular aniden** ortaya çıkar.
- Sıklıkla **zayıf ya da normal kilodadır**.
- Son yıllarda fenotipi tip 2 diyabete benzeyen'**Dual diyabet**' veya '**Tip 3 diyabet**'
- **Diyabetik ketoasidoza** yatkındır.

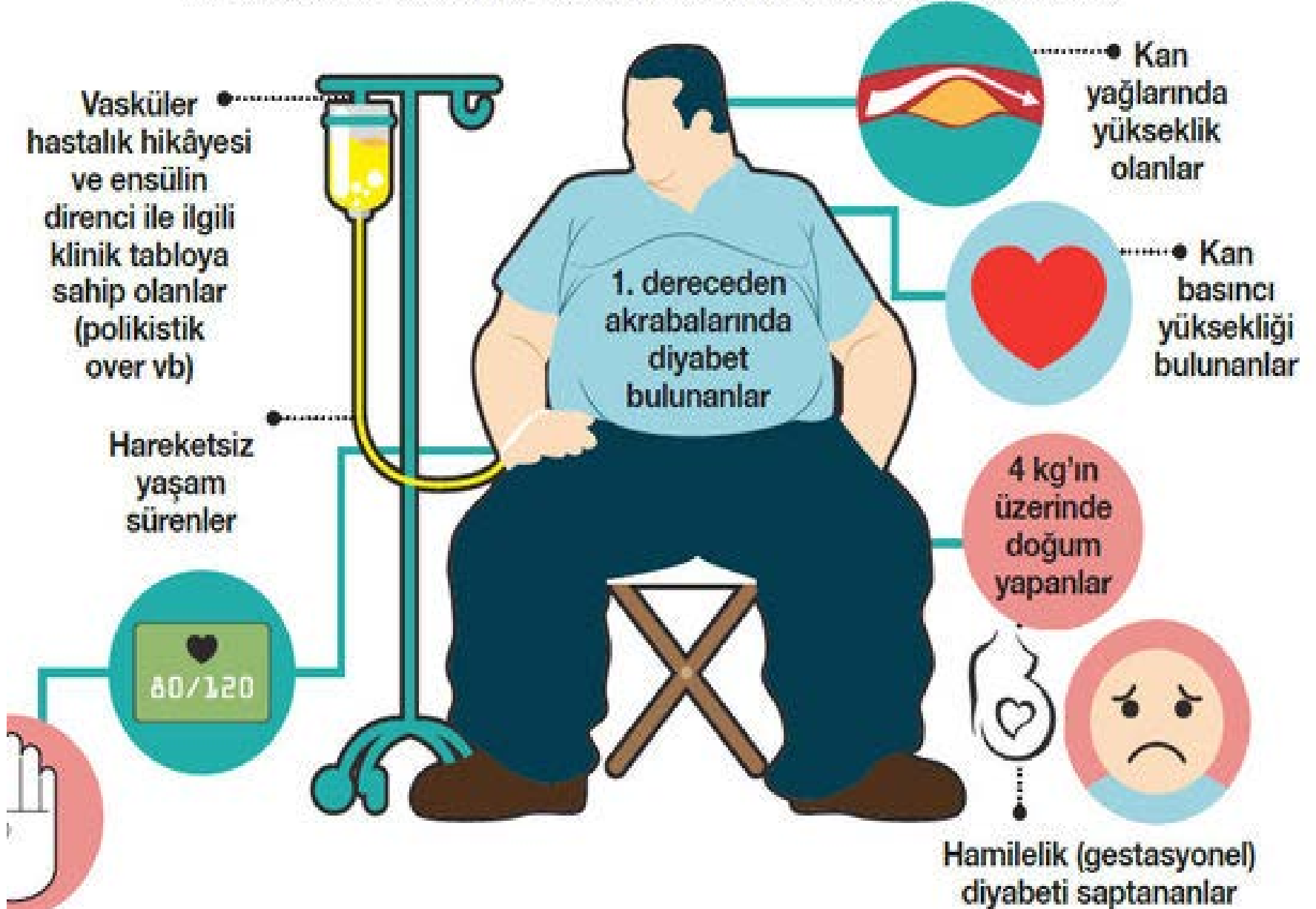
TİP 2 DM

- **İnsülin direnci**
- Çoğunlukla **30 yaş sonrası**,obezite artması ile çocukluk veya adolesan çağları
- Güçlü bir genetik yatkınlık (**aile öyküsü**)
- Genellikle **sinsi** başlangıçlıdır.
- Bazı hastalar ise **bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme** nedeniyle başvurabilir.
- Sıklıkla **obez veya kilolu**[Beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m²].
- Başlangıçta **DKA'ya yatkın değildir**.

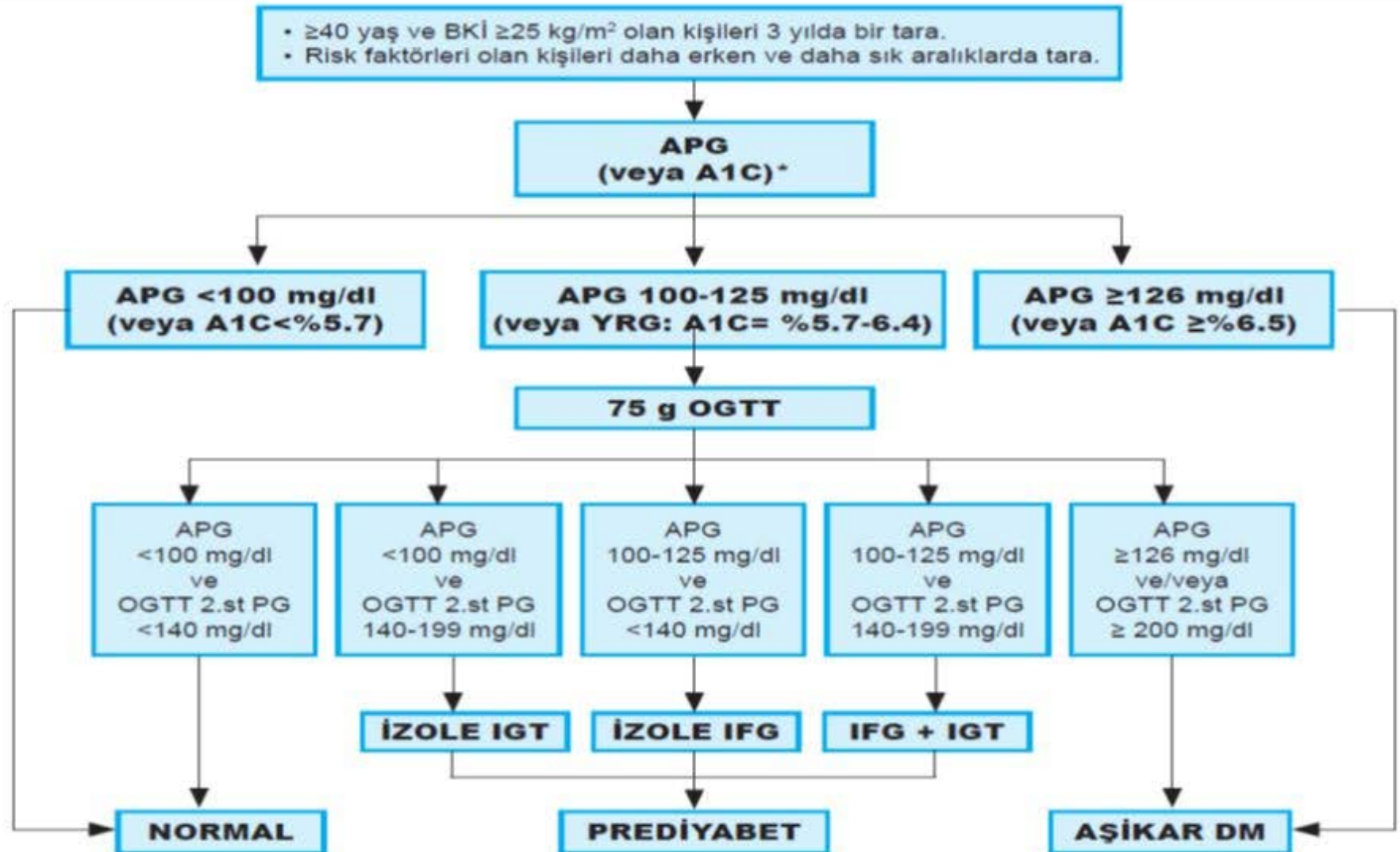
TİP1 DM ve TİP2 DM TARAMA

- TİP1 DM için rutin tarama endikasyonu yoktur.
- Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.
- Erişkinlerde:
 - 1-) 40 yaş üstü herkes 3 yılda 1
 - 2-) BKİ ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, risk faktörlerinin bulunması halinde daha sık taraması yapılmalıdır.

RİSKLİ GRUPTA KİMLER VAR?



Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama şeması



RUTİN LABORATUVAR TESTLERİ

- **A1C: 3-6 ayda bir**
- **Açlık lipid profili :Yılda bir**
- **Mikroalbuminüri :Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, tip 2 diyabette tanıda ve sonra her yıl bakılmalıdır**
- **Serum kreatinin: yılda bir**
- **İdrar incelemesi : Her vizitte**
- **TSH** TSH normal değilse, serbest-T4 bakılmalıdır. Tip 1 diyabette ilk tanıda otoimmün tiroidit yönünden taramalı, **test normal ise 1-2 yılda bir**
- **Erişkinde EKG: Her yıl**
- **Tip 1 diyabetli çocuk ve gençlerde gluten enteropatisine ilişkin antikolar** (doku transglutaminazına karşı antikolar ile antiendomisyum-IgA)
- **Özellikle metformin :vitamin B12 düzeyi ölçülmelidir.**

HEDEFLER

	ERİŞKİN	GEBELER	OKUL ÖNCESİ ÇOCUK(0-6yaş)	İLKOKUL ÇAĞI ÇOCUK(8-12yaş)	ADOLESAN ÇAĞI(13-18 yaş)	YAŞLIDA (yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yok)	YAŞLIDA (yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var)	YAŞLIDA (Yaşam beklentisi 5 yıl altında ve major komorbidite var)
Hba1c %	7 ve altı	6-6.5	7.5-8.5	8 ve altı	6.5-7	7 ve altı	7.5 ve altı	8.5 ve altı
APG ve Öğün öncesi PG mg/dl	80-130	70-100	100-180	90-180	80-120			
Öğün sonrası 1.st PG mg/dl		140 altı						
Öğün Sonrası 2.st PG mg/dl	160 altı	120 altı	Gece 110-200	Gece 100-180	Gece 90-130 2.st:150 altında			

TEDAVİ

- EĞİTİM
- SAĞLIKLI BESLENME ve KILO KONTROLÜ
- DÜZENLİ EGZERSİZ
- **ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR VE İNSÜLİNOMETİKLER**
- **İNSÜLİN**
- EŞLİK EDEN HASTALIKLARIN TEDAVİSİ(Hipertansiyon,Dislipidemi)

ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR VE İNSÜLİNOMETİKLER

- İnsülin duyarlılığını arttıranlar(SENSİTİZER)
(metformin,glitazonlar)
- Karbonhidrat emilimine azaltanlar
(alfa-glukozidaz inh.)
- İnsülin sekresyonunu artıranlar(SEKRETOGLAR)
(sülfaniüre ,glinidler)
- İnsülinomimetikler
(GLP-1 analogları,DPP-4 inh.)
- Glukoretikler (yeni)
(SGLT-2 inh.)



1-İNSÜLİN DUYARLAŞTIRICILAR (Biguanidler)

- Biguanid → karaciğer düzeyinde insülin duyarlığını ↑
- Hipoglisemi riski düşük
- Hba1c %1-2 düşürür
- Kilo açısından nötr ya da hafif kilo kaybı
- KV olay riskini azaltır

1-İNSÜLİN DUYARLAŞTIRICILAR (Biguanidler)

- Glifor,glukophage,matofin, glukofen vb ticari isimli
- t_{maksimum} değeri 1-2 saattir; toplam etki süresi 5-6 saattir.
- 500mg 3-5gün 1*1
- 500mg 3-5gün 2*1
- 1000mg 3-5gün s:1 a:1/2
- 1000mg 3-5 gün 2*1
- Glukoz düşürücü etkisi 3günde başlar 2 haftada pik yapar

1-İNSÜLİN DUYARLAŞTIRICILAR (Tiazolidindionlar)

- Tiazolidindion(TZD,glitazon)  kas ve yağ dokusunda insülin direncini 
- PPAR-g agonistidir.
- Ülkemiz piyasasında yalnızca pioglitazon (PIO) mevcuttur.
- **Bu ajanlar beta-hücrelerinin yaşam süresini artırır.**
- Klasik OAD'lere göre (SU, metformin) daha pahalıdır.

1-İNSÜLİN DUYARLAŞTIRICILAR (Tiazolidindionlar)

- Hipoglisemi yapmaz.TKŞ düşürürler.
- HDL-kolesterolü yükseltir ve trigliserid düzeylerini düşürür.kan basıncını düşürür.
- Sekonder KV olay riskini azalttığı gösterilmiştir.
- Mikroalbuminüriyi azaltır.

- Pioglitazon (glifix,piogtan,dropia, piondia 15,30,45mg)
- Günde **tek doz** kullanılır.

TABLO 7.3: İnsülin duyarlılaştırıcı ve insülin direncini azaltmaya yönelik ilaçlar

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	500, 850, 1000 mg tb	500-3000 mg	Günde 1-3 kez, aç karnına, yemekte veya tok karnına (günde bir kez 500 mg´dan başlanıp doz tedricen artırılır) ^(**)
Metformin uzun salımlı	500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez, aç karnına, yemekte veya tok, tercihen akşam ^(**)
B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Rosiglitazon ^(*)	4-8 mg tb	2-8 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız

^(*)Ülkemizde yok, ^(**)Metformin aç karnına alındığında biyoyararlanımı daha yüksektir, ancak yemekle birlikte veya yemekten sonra alındığında gastrointestinal yan etkileri daha hafiftir.

METFORMİNİN YAN ETKİLERİ

- **GİS** (genellikle geçicidir)3-6 ay tok sonra aç karnına alınması önerilir.%30 etkinlik artar.
- **Diyare**
- **Ağızda metalik tad**
- **B-12 vitamin eksikliği**
- **Laktik asidoz**
- Ayrıca bol **miktarda iyotlu kontrast madde kullanılarak anjiyografik inceleme** yapılacak diyabet hastalarında, metformin, işlemden **24 saat önce kesilmeli, hasta hidrate edilmeli.**

METFORMİNİN KONTRENDİKASYONLARI

- **Renal fonksiyon bozukluğu** (GFR <45 ml/dk kullanılmaz, eGFR 60-45 ml/dk ise yarı dozda metformin verilmesini önerilmektedir).
- **Karaciğer yetersizliği**
- **Laktik asidoz öyküsü**
- **KV kollaps, akut miyokard infarktüsü**
- **Ketonemi ve ketonüri**
- **Tedaviye dirençli (sınıf 3-4) Konjestif kalp yetersizliği**
- **Kronik pulmoner hastalık(KOAH)**
- **Periferik damar hastalığı**
- **Major cerrahi girişim**
- **Gebelik ve emzirme dönemi**
- **İleri yaş (bazı otörlere göre >80 yaş)**

TIAZOLIDİNDİONLARIN YAN ETKİLERİ

- Ödem
- Anemi
- **Konjestif kalp yetersizliği**
- **Kilo artışı**
- **LDL-kolesterol artışı**
- Transaminazlarda yükselme
- KV olay (Rosiglitazon'un **Miyokard infarktüsü** riskini artırdığı nedeniyle kaldırılmıştır.)
- Graves oftalmopatisini alevlendirir.
- Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde **kırık riskinde artış**
- Gözlemsel çalışmalarda, PIO'nun erkeklerde **mesane kanseri riskinde** minimal bir artış

TIAZOLIDİNDİONLARIN KONTRENDİKASYONLARI

- Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2.5 x normal üst sınır) olan vakalar
- **Konjestif kalp yetersizliği açısından**
- **Kronik ağır böbrek yetersizliği**
- **Gebelik**
- **Tip 1 diyabetliler ve insülin kullanan tip2 dm**
- Maküla ödemi riski bulunan kişiler
- **Adolesanlar ve çocuklar**

2-KARBONHİDRAT EMİLİMİNİ AZALTANLAR

ETKİSİ: İzomaltaz üzerinden yapar.

APG'yi 25-30 mg/dL

Tokluk glukozunu 40-50 mg/DL

HbA1C değerlerini %0.5-1.0 oranında düşürür.

Monoterapideki etkinliği daha azdır.

Kilo aldırmaz.

Doz yavaşça artırılmalı 25 mg başlanıp 3*100mg çıkılabilir.

Yemekle birlikte kullanılır.

Ticari isimler: glukobay, arokan, glukar..

TABLO 7.4: Alfa glukozidaz inhibitörleri

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Akarboz	50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol ^(*)	50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 1-3 kez, yemeğin başlangıcında

^(*)Ülkemizde yok.

ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ


- Şişkinlik, hazımsızlık, diyare
- Karaciğer enzimlerinde reversibl artış
- Nadiren, demir eksikliği anemisi

ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KONTRENDİKASYONLARI



- İnflamatuvar barsak hastalığı, Kronik ülserasyon
- Malabsorpsiyon, Parsiyel barsak obstrüksiyonu
- Siroz
- Gebelik, Laktasyon
- 18 yaş altı diyabetliler

3-İNSÜLİN SALGILATICI İLAÇLAR

Sulfonilüreler (SU)

- B-hücresi plazma membranı üzerindeki K-ATP kanallarını, glukozdan bağımsız olarak **uzun süreli** kapatarak insülin sekresyonunu 

Yan etkileri:

- Hipoglisemi
- Kilo artışı
- AKŞ %60-80 
- Hba1c %1-2 

3-İNSÜLİN SALGILATICI İLAÇLAR

Sulfonilüreler (SU)


Kullanım Özelliği;

- Yemeklerden 30 dk önce alınmalı
- Birlikte kullanılan ilaçlar değerlendirilmeli
- Düşük dozla başlanmalıdır. 4-7gün arayla ↑
- Glikazid(dıamicron mr) 80mg 1-2 kez (max doz 240)
glipizid(minidiap) 5mg 2*1(max doz 40mg)
glimiperid(amaryl)

Max dozun yarısı kadar kullanmak yeterli plato çizerler.

3-İNSÜLİN SALGILATICI İLAÇLAR

Glinidler (GLN ; meglitinidler)

- B-hücresi plazma membranı üzerindeki K-ATP kanallarını, glukozdan bağımsız olarak, **kısa süreli** kapatarak insülin sekresyonunu 
- Glinidler, TKŞ düşürmede daha etkililer.
- **Hızlı ve kısa etkili**
- **Yan Etki:** Hipoglisemi (daha az), Karın ağrısı ,Çarpıntı-yorgunluk-sersemlik hissi, Diyare, Başdönmesi

3-İNSÜLİN SALGILATICI İLAÇLAR

Glinidler (GLN ; meglitinidler)

Kullanım Özelliği:

- Yemekten 5-10 dk önce veya yemekle birlikte
- Öğün atlanacağı zaman alınmamalıdır.
- **Sık doz 3 kez** gerektirir.(0.5-4mg)
- Repaglinid(novonorm,novade)
- Nateglinid(starlix,incuirea)

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sulfonilüreler (II. Kuşak SU)			
Glipizid	5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı form	2.5, 5, 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı form	30, 60 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	3.5, 5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)			
Repaglinid	0.5, 1, 2 mg tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

İNSÜLİN SALGILATICI İLAÇLARIN KONTRENDİKASYONLARI

- Tip 1 diabetes mellitus (LADA ayrımı)
- GEBELİK
- Sekonder diyabet
- Hiperglisemik acil durumlar (DKA, HHD)
- Travma, stres, cerrahi müdahale, ağır enfeksiyonlar
- Sulfonilüre alerjisi
- Ağır hipoglisemiye yatkınlık
- Dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliği

4-İNSÜLİNOMİMETİKLER

- Amilin agonistleri (PRAMLİNTİD-ABD de sc 3 kez)
- İnkretin mimetik ilaçlar (GLP-1 A)
- İnkretin artırıcı ilaçlar(DPP4 -i)
endojen insülin sekresyonunu artırırılar.
Hba1c %0.6-%1.1 azaltıcı etkileri var.

İnkretinmimetikler(GLP-1A)

- GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas b-hücrelerinin glukozaya duyarlılığını artırır
- a-hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar
- gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır.
- Eksenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albuglutid, Dulaglutid

İnkretinmimetikler(GLP-1A)

- Hipoglisemi riski düşüktür.
- Sistolik KB'yi birkaç mm Hg düşürür
- Kilo kaybı (ortalama 2-4 kg) da sağlar
- S.c. injekte edilir.

Yan etkileri:

- Gis yan etkiler
- Akut pankreatit riskinde artış ve pankreas neoplazi vakaları
- Liraglutid ile akut komplikasyonlu safra taşı hastalığı

İnkretinmimetikler(GLP-1A)

Eksenatid:

- Ortalama 2-4 kg kadar kilo kaybı, obez ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olan hastalarda tercih edilmektedir.
- Tokluk glisemisini düşürür
- 18 yaş altı tip2 dm kullanılmaz.
- S.C 2 kez

Liraglutid:

- Bu ilaç, eksenatide benzer, fakat daha uzun etkilidir
- günde 1 kez s.c. İnjektasyon

İnkretin artırıcı ilaçlar(DPP4-İ)

- DPP4-İ grubu ilaçlar;
metformin, SU, PİO veya insülin ile yeterli glisemik yanıt sağlanamayan **tip 2 diyabetli hastalarda 2. veya 3. ilaçdır.**
- Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin, Alogliptin

İnkretin artırıcı ilaçlar(DPP4-i)

- Günde 1 kez (vildagliptin 2 kez) Oral
- Kilo açısından nötr
- Hipoglisemi yapmaz.
- Hba1c'yi
 - Monoterapide %0.6-1.1
 - Kombinasyon tedavisinde %0.7-1.9 düşürür
- **Yan etki:**kalp yetmezliği,akut pankreatit
- Sitagliptin (100mg januvia),vildagliptin (50mg +metformin)

TABLO 7.5: İnsülinomimetik ilaçlar

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
Inkretin mimetik (GLP-1A)	Eksenatid	5, 10 µg kartuş	5-10 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
	Eksenatid LAR ^(*)	2 mg flakon	2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Liraglutid	6 mg/ml kartuş ^(**)	1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon
	Liksisenatid ^(*)	150 µg/3 ml hazır kalem	10, 20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce s.c. injeksiyon
	Albuglutid ^(*)	30-50 mg kartuş	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Dulaglutid ^(*)	0.75 mg/0.5 ml, 1.5 mg/0.5 ml tek doz şırınga	0.75-1.5 mg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
Amilin mimetik^(***)	Pramlintid ^(*)	1000 µg/ml 1.5 ve 2.7 ml kalem kartuş	Tip 1 diyabette günde 3 kez 15-60 µg (2.5-10 u) Tip 2 diyabette günde 3 kez 60-120 µg (5-20 u)	Günde 2-3 kez, ana yemeklerden önce, s.c. injeksiyon
Inkretin artırıcı (DPP4-İ)	Sitagliptin	100 mg tb	50-200 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5, 5 mg tb	2.5-5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin ^(*)	6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg	6.25-25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

^(*)Ülkemizde mevcut değildir. ^(**)İnjesiyon kalemi 0.6 mg başlangıç dozu, 1 hafta sonra 1.2 ve gereğinde 1.8 mg doz ayarı yapabilecek şekilde dizayn edilmiştir. ^(***)İnsülin dozları %50 azaltılmalıdır

GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 agonistleri, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, Eksenatid LAR: Uzun salınımlı (etkili)

5-GLUKORETİKLER(SGLT -2 inh)

- Yeni geliştirilen ,oral, tip 2 diyabet
- **Böbrekten** glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artır. İnsülininden bağımsız etki
- **Kilo kaybı** (ortalama 2 kg kadar)
- **Hipoglisemi riski düşük**
- **Kan basıncını (2-4 mmHg) düşürür**
- Serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürür
- **Genitoüriner enf.,poliüri,sıvı kaybı,baş dönmesi arttırır**

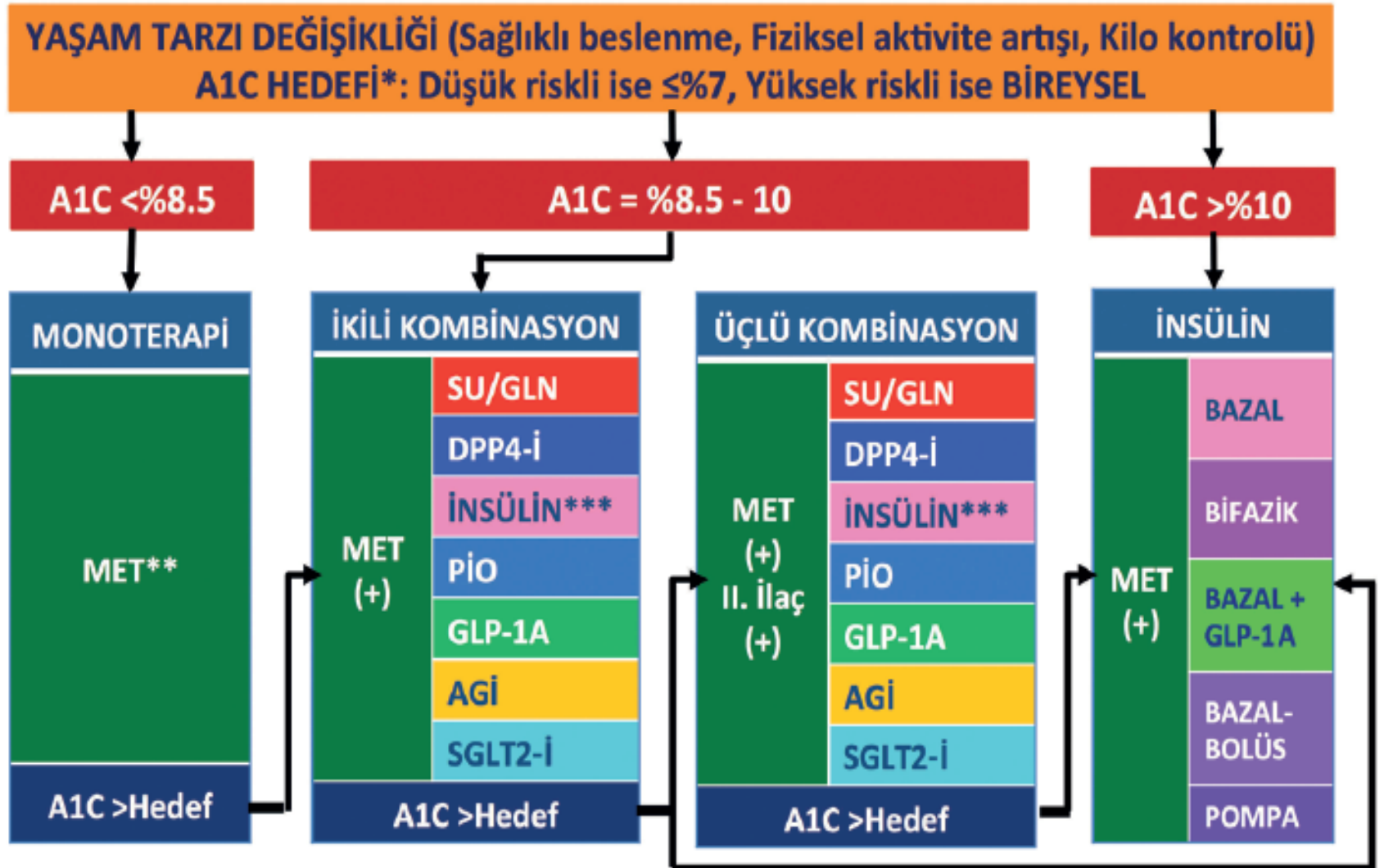
5-GLUKORETİKLER(SGLT -2 inh)

- eGFR <45 ml/dk/1.73 m² olan tip 2 diyabetli kullanılmaz.
- **Dapaglifozin Türkiye 'de 10mg tablet, günde 1kez yemekten bağımsız.**
- Metformin kullanılmadığı hastalarda monoterapide

Monoterapide anti-hiperglisemik ilaçlara yanıt

	APG'de azalma (mg/dL)	HbA1C'de azalma (%)
Yaşam tarzı değişimi	40-60	1.0-2.0
Metformin	50	1.5
İnsülinler	50-80	1.5-2.5
Sulfonilüreler	40-60	1.0-2.0
Glinidler	30	1.0-1.5
Tiazolidindionlar	25-55	0.5-1.4
Alfa glukozidaz inhibitörleri	20-30	0.5-0.7
Eksenatid/Liraglutid	20-30	1.0-1.5
DPP-4 inhibitörleri	20-30	0.5-1.0
SGLT-2 inhibitörleri	20-30	0.5-1.0

ŞEKİL 9.1: TEMD TİP 2 DİYABETTE TEDAVİ ALGORİTMASI - 2017



*Tedavi değişikliği için A1C $> 7\%$ veya bireysel hedefin üstünde olmalı. **Monoterapide MET tercih edilir, MET kontrendike/intolerans varsa diğer bir OAD başlanabilir. ***Bazal insülin tercih edilmeli, SU/GLN ile verilmemek koşulu ile, bifazik insüline de başlanabilir. (MET: Metformin, OAD: Oral antidiyabetik, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü, SGLT2-İ: Sodyum glukoz kotransportu 2 inhibitörü).

İNSÜLİNLER

- Protein yapısındadır.Anabolik bir hormondur.
- İnsülin ve C-peptid pankreas beta-hücrelerinde sekretilir ve granüllerde depolanır.
- Aminoasitler,ketonlar,gastrointestinal peptidler,nörotransmitterler etkilemekle birlikte **Ana düzenleyicisi glukozdur.**

İNSÜLİNİN ETKİ MEKANİZMASI

Glukozun hücre içine girişini sağlar.

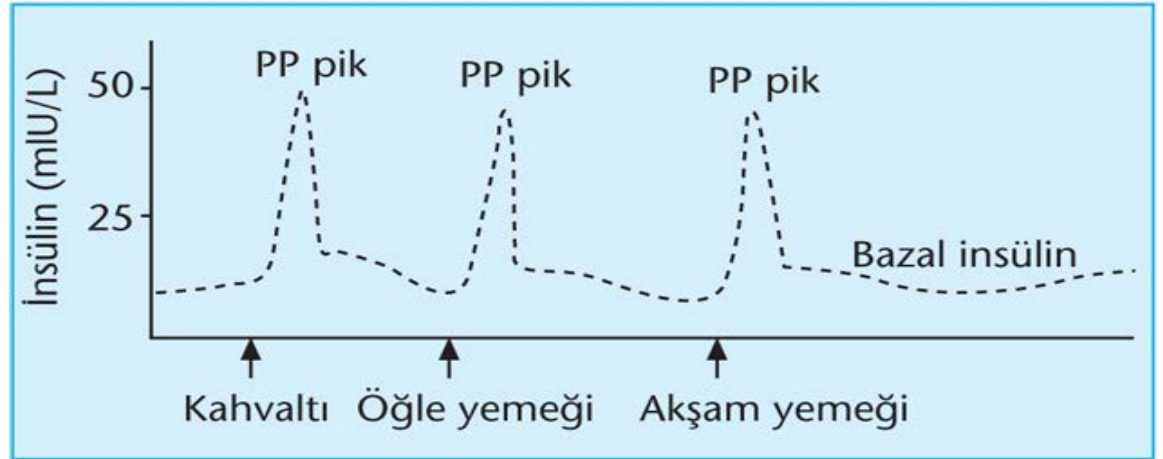
Glikojen depolanmasını artırır.

Hepatik glukoz çıkışını baskılar.

Yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder.

İNSÜLİNLER

- Glukoz 70 mg/dL üzerine çıktığında insülin sekresyonunu başlar
- Her 10 dk. bir küçük sekreatuar pik
- Saatte 1-2 U dozunda salgılanan bazal insülin
- Öğünlerle beraber 4-5 katı indüklenir
- Tekrar bazale dönüş 2-3 saatte
- Günlük salınan insülinin %50'si bazal, %50'si bolus formundadır



Şekil 9. Normal insülin sekresyon paterni.

İNSÜLİN TİPLERİ

- Hızlı-kısa,
- Kısa (regüler = kristalize),
- Orta (NPH)
- Uzun etkili
- Mikst formlar (karışım human ve karışım analog)

İNSÜLİN ENDİKASYONLARI

- Klasik tip 1 diabetes mellitus ve LADA olguları
- Hiperglisemik aciller (DKA, HHD)
- Bazı durumlarda tip 2 diabetes mellitus
- Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM
 - Oral antidiyabetik ilaç ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması durumunda
 - Aşırı kilo kaybı olanlarda,
 - Akut miyokard infarktüsü geçirmekte olan diyabetlilerde,
 - Majör cerrahi operasyon geçirecek olanlarda,
 - Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan diyabetlilerde,
 - Ağır insülin direnci (akantozis nigrikans) bulunan diyabetlilerde,

TABLO 8.1: İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Prandiyal (bolus) insülinler				
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
	Kristalize insan insülin U-500 ^(*)	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Aspart insülin			
	Lispro insülin			
	Lispro insülin U-200 ^(**)			
Bazal insülinler				
Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	1-3 st	8 st	12-16 st
Uzun etkili^(*) (Bazal analog)	Glargin insülin	60-90 st	Piksiz	20-26 st
	Biyobenzer glargin insülin			
	Detemir insülin			
Ultra uzun etkili (Bazal analog)	Degludec insülin ^(**)	2 st	Piksiz	40 st
	Degludec insülin U-200 ^(**)	2 st	Piksiz	40 st
	Glargin insülin U-300	6 st	Piksiz	30 st
Hazır karışım (bifazik) insülinler				
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	30-60 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin			
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%70 insülin aspart + %30 insülin aspart protamin			
	%50 insülin aspart + %50 insülin aspart protamin			
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)^(**)	%30 insülin aspart + %70 insülin degludec	10-15 dk	Değişken	40 st

^(*)Uzun etkili (bazal) analog insülinler eşdeğer etkili değildir. Bazal insülin olarak glargin kullanıldığında insülin gereksinimi, detemir'e göre %25-35 daha azdır. Detemir insülinin günden güne varyasyonu ve kilo aldırıcı etkisi glargin'e göre (0.5-1 kg) biraz daha azdır. Düşük dozlarda detemir (bazı vakalarda glargin) insülinin etki süresi kısalmış, bu nedende özellikle tip 1 diyabetlilerde, bazal insülin gereksinimi <0.35 IU/kg/gün ise ikinci bir doz gerekebilir.

^(**)Ülkemizde yoktur.

KISA ETKİLİ İNSÜLİN

- Etkisi enjeksiyondan 30-60 dakika sonra başlar,
- 2-4 saat sonra en yüksek etki düzeyine ulaşır,
- Etki süresi 5-8 saat sürer,
- Yemekten 30-45 dakika önce uygulanmalı.

HIZLI –KISA ETKİLİ İNSÜLİN

- Lispro (Humalog)-Aspart (Novorapid)-Glulisin (Apidra) olmak üzere 3 çeşittir.

LİSPRO İNSÜLİN

- Etkisi 15 dakikada başlar,
- Biyolojik etkinlik piki 60-90 dakika,
- Etki süresi 4-5 saattir.
- Uygulamada yemek öncesinde 30 dakika bekleme zorunluluğu olmaması nedeniyle öğün zamanlarında daha fazla esneklik sağlar
- Sürekli cilt altı insülin infüzyon pompa tedavisinde tercih edilir

BAZAL İNSÜLİNLER

- Orta etkili (human NPH ve lente)
- Ultra Uzun etkili (ultralente) insan insülinlerini (decludec)
- Uzun etkili insan analog insülinlerini (bazal analog)

ORTA ETKİLİ İNSÜLİNLER

- NPH insülin etkisi 1.5-3 saatte başlar,
- T_{max} 5-7 saat
- Etkisi 12-16 saat sürer.
- Lente insülin çinko ile süspansiyon haline getirilmiş, benzer etkiye sahiptir. Ülkemizde yok.

ORTA ETKİLİ İNSÜLİNLER

- Orta etkili insülinler uzatılmış etkileri nedeniyle öğün sonrası serum glukoz düzeylerini kontrol etmede uygun değildir.
- Sabah-akşam veya sabah-gece o.ü 2 doz
- Günümüzde kalem formu geliştirilmiş tek orta etkili insülin human NPH insülinidir.
- **Ticari isimleri:** Humulin N, Insulatard

UZUN ETKİLİ İNSÜLİNLER

- Bazal analog da denir

GLARJİN (LANTUS):

- Belirgin pik etkisi olmaksızın 24 saat etki süresine sahiptir.
- Noktürnal hipoglisemi riski azdır.

DETEMİR (LEVEMİR):

Enjeksiyondan sonra insülinin %98'i albumine bağlanır;

- bağlanma bölgesinden yavaş olarak ayrılması etkisinin uzamasını sağlar.
- 6-8 saat maksimum etki ve
- 24 saate varan etki süresi

Karışım Human ve Analog İnsülinler

- Doz ayarlaması zordur.
- Bu nedenle **standart öğün tüketimi** olan Tip 2 diyabetlilerin tedavisinde yeri olan insülinlerdir.
- Hazır karışım insan insülini :HUMULİN M 70/30 - MİXTARD 30 yemekten 30 dk önce yapılır.
- Hazır karışım analog insülin :HUMOLOG **MIX** 25 - 50 , NOVOMIX30 yemekten 15 dk önce veya hemen yapılır.
- Ryzodeg(decludec 70/aspart30) yemekten 15 dk önce veya hemen yapılır.

İNSÜLİN TEDAVİSİ

- Tip 1 diyabetli hastalarda yaklaşım bazal-bolus insülin sekresyonlarını sık aralıklı insülin enjeksiyonlarıyla yerine koyarak fizyolojik insülinemiği taklit etmektir.
- Tip 2 diyabette ise bazı durumlarda (bazal) insülin desteği gereksinimi doğar; hastalık ilerledikçe zaman içinde insülin replasmanına ihtiyaç olabilir.
- İnsülin başlarsak SÜ VE GLİNİDLER kesilir.
- Metformin devam edilir.
- Yeni başlananlarda 3 günde 1 kontrol

İnsülin Enjeksiyonu Ne Zaman Yapılmalıdır?

Uygulama insülin tipine göre değişir

- Hızlı etkili insülinler yemekten 5-15 dakika önce
- Kısa etkililer ise yemekten 30 dakika önce
- Kan glukoz düzeylerine göre de insülin injeksiyon zamanı değiştirilebilir. Örneğin öğün öncesi PG hedeflenen değerden yüksek ise yemek zamanı biraz geciktirilebilir.
- Mide boşalma zamanı aşırı uzamış diyabetli bireylerde, hipoglisemilerden korunmak için insülin injeksiyonu yemekten sonraya geciktirilebilir.

İnsülin Preparatları Karıştırılarak Kullanılabilir mi?

- Kısa etkili ve NPH insülinler aynı enjektöre çekilerek uygulanabilir;
- İnsülinler karıştırıldıktan sonra bekletilmeden, hemen kullanılmalıdır
- Glargin ve detemir insülinler diğer insülinlerle karıştırılmamalıdır

İNSÜLİNLER NASIL SAKLANMALI?

- Açılmamış olanlar S.K.T kadar buzdolabında 2-8°C'de saklanabilir
- Açılmış olanlar ,25 derece altında 30 güne kadar kullanılabilir.
- Hasta ve hastalıktan kaynaklanan şartlar değişmediği halde glisemik kontrol bozulmaya başlarsa bu faktör göz önünde bulundurulmalıdır

İnsülin Uygulaması

- Peptid yapısında üretilen bir hormon olduğundan oral kullanımı yoktur.
- Genelde SC uygulanır, kısa ya da hızlı-kısa etkili olanlar intravenöz (IV) ya da intramusküler (IM) yoldan kullanılabilir.
- İnsülin kaynağı, enjeksiyon yeri, ortam ısısı enjekte edildiği bölgede insülin absorpsiyonunu hastadan hastaya değiştirebilir.
- **Enjektör, Kalem, Pompa biçiminde kullanılır.**
- İnsülin kalem iğneleri 4 mm, 5mm, 6 mm, 8 mm veya 12.7 mm'lidir.



İnsülin Dozunun Hesaplanması ve Ayarlanması

- Başlangıçta kg başına ayarlanır.
- İnsülin dozu belirlenirken hastanın fenotipi, beslenmesi, egzersiz düzeni, eğitim kapasitesi ve yandaş hastalıkları dikkate alınmalı, tedavi bireyselleştirilmelidir.
- Hesaplanan dozun yarısı bazal, yarısı bolus insülin olarak verilir.
- Uygulamada bir diğer kural, günlük toplam dozun $2/3$ 'ünün gündüz; $1/3$ 'ünün gece

İnsülin Dozunun Hesaplanması ve Ayarlanması

- Tip 1 diyabette 0.4-1.0 IU/kg/gün
- Tip 2 diyabette 0.3-1.2 IU/kg/gün
- Bazal-bolus insülin rejimlerinde, günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır.
- Daha önce insülin kullanmamış hastalarda, bazal insülin desteği için 0.1-0.2 IU/kg/gün insülin başlanabilir.

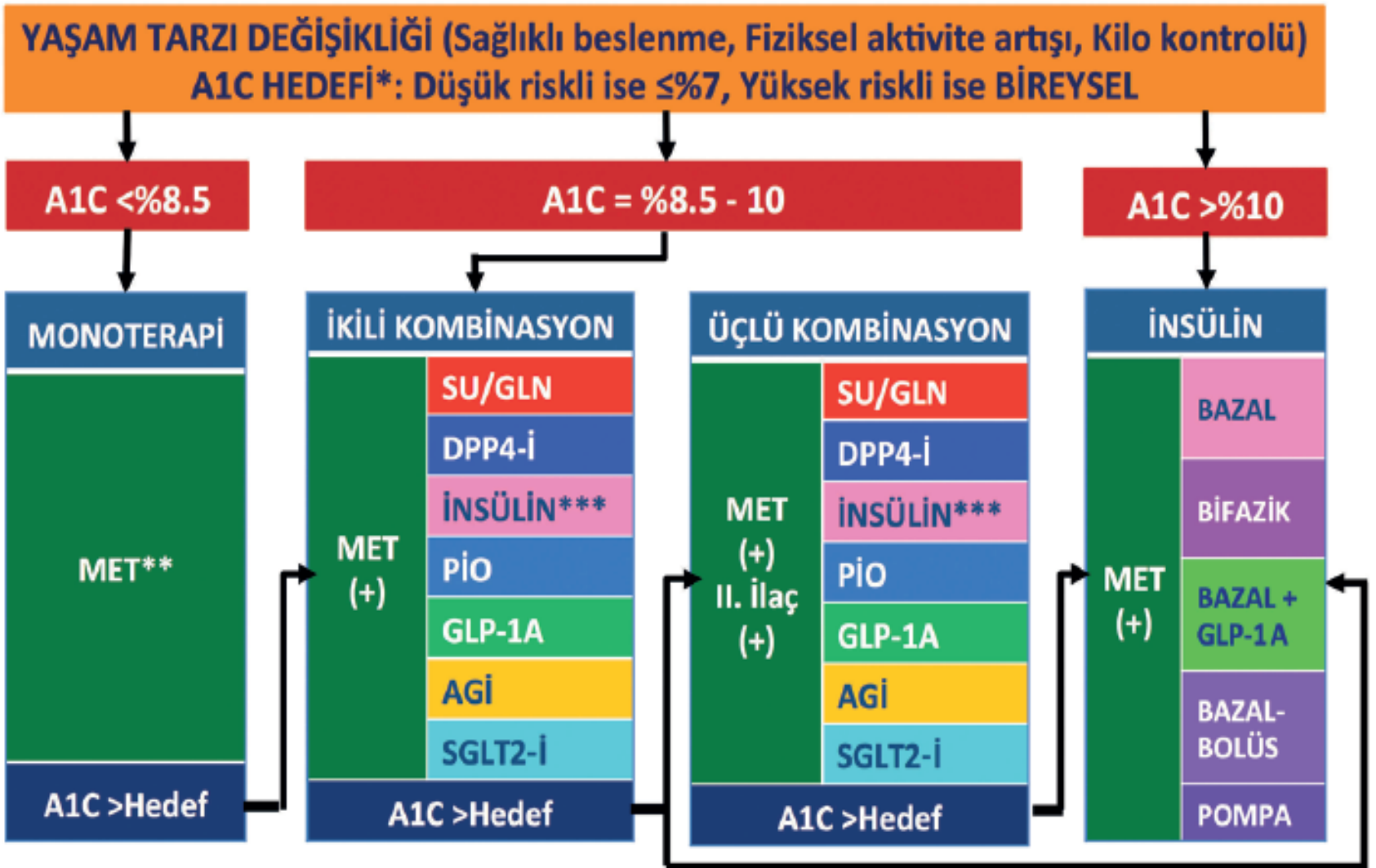
TABLO 8.2: İnsülin dozunun hesaplanması

Fenotip	İnsülin dozu (IU/kg/gün)
Normal kilolu	
Fizik aktivitesi yoğun	0.3
Fizik aktivitesi orta derecede	0.4
Fizik aktivitesi hafif	0.4
Obez	
Fizik aktivitesi yoğun	0.5
Fizik aktivitesi orta derecede	0.6
Fizik aktivitesi hafif	0.8
Böbrek yetersizliği	- 0.2
Hipoglisemi riskini artıran durumlar	- 0.2
Fazla yemek yiyenler	+ 0.1
Yeni başlayan tip 1 diyabet (<30 yaş)	0.3

İNSÜLİN TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

- **Hipoglisemi:** en önemli ve en sık görülen
- **Kilo artışı:** İnsülin tedavisinin başlangıcında kaybedilmiş yağ ve kas dokusunun yeniden kazanılması, su ve tuz tutulumu olması ve glukozürinin azalmasına bağlı olarak birkaç kg kadar artış beklenir. Daha sonra hipoglisemi korkusu ve dengesiz beslenme kilo artışının sürmesine neden olabilir.
- **Masif hepatomegali:** Glikojen depolarının dolmasına bağlıdır
- **Ödem:** Ozmotik diürezin azalması ve Na⁺ tutulumuna bağlı
- **Anti-insülin antikolları ve alerji**
- **Lipoatrofi:** Nadir görülen immünolojik bir olaydır.
- **Lipohipertrofi:** Sürekli aynı bölgeye injeksiyon yapılması sonucu görülebilir
- **Kanama, sızma ve ağrı**
- **Hiperinsülinemi ile ateroskleroz ve kanser riski**

ŞEKİL 9.1: TEMD TİP 2 DİYABETTE TEDAVİ ALGORİTMASI - 2017



*Tedavi değişikliği için A1C > %7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. **Monoterapide MET tercih edilir, MET kontrendike/ intolerans varsa diğer bir OAD başlanabilir. ***Bazal insülin tercih edilmeli, SU/GLN ile verilmemek koşulu ile, bifazik insüline de başlanabilir. (MET: Metformin, OAD: Oral antidiyabetik, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü, SGLT2-İ: Sodyum glukoz kotransportu 2 inhibitörü).

ACİL

2 YIL ÖNCE "GİZLİ ŞEKERİN VAR"
DEMİŞSİNİZ. GİZLİ DİYE KİMSEYE
SÖYLEMEMİŞ, SONUNDA DİYABET
OLUP KOMAYA GİRMİŞ MANYAK!..

İĞNEYLE
KONUŞTURDULAR
BENİ TOKTOR. KİMSEYE
ÖTMEDİM BEN!..



TEŞEKKÜRLER...