



BİRİNCİ BASAMAK HEKİMLER İÇİN DİYABET EğİTİM PROGRAMI

DİYABETTE MEDİKAL TEDAVİ MODÜLÜ



TC. Sağlık Bakanlığı

Diyabette Medikal Tedavi/ İnsülin-Dışı Antidiyabetik İlaçlar ve Kullanım İlkeleri

Prof. Dr. İlhan SATMAN

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hast. AD,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. BD;*

TÜSEB Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü Başkanı

İnsülin Dişı Antidiyabetik İlaçlar

A. AMAÇ

- Bu oturumun sonunda, bireyler diyabetin (Diabetes Mellitus) önemi, tedavisi ve korunma yöntemleri hakkında bilgi kazanacaklardır.

B. ÖĞRENİM HEDEFLERİ

- Diyabet tedavisinin amaç ve hedeflerini açıklayabilecek,
- Yaşam biçimi ve davranış değişiklikleri ile birlikte, iyi glisemik kontrolün diyabet komplikasyonlarını önleyebileceğini/geciktirilebileceğini bilecek,
- Farklı antidiyabetik ilaçların;
 - temel etki mekanizmalarını,
 - endikasyon ve kontrendikasyonlarını ve
 - başlıca yan etkilerini öğrenecek ve uygulayabilecektir.

C. SÜRE: 30 dk

D. YÖNTEM VE TEKNİK

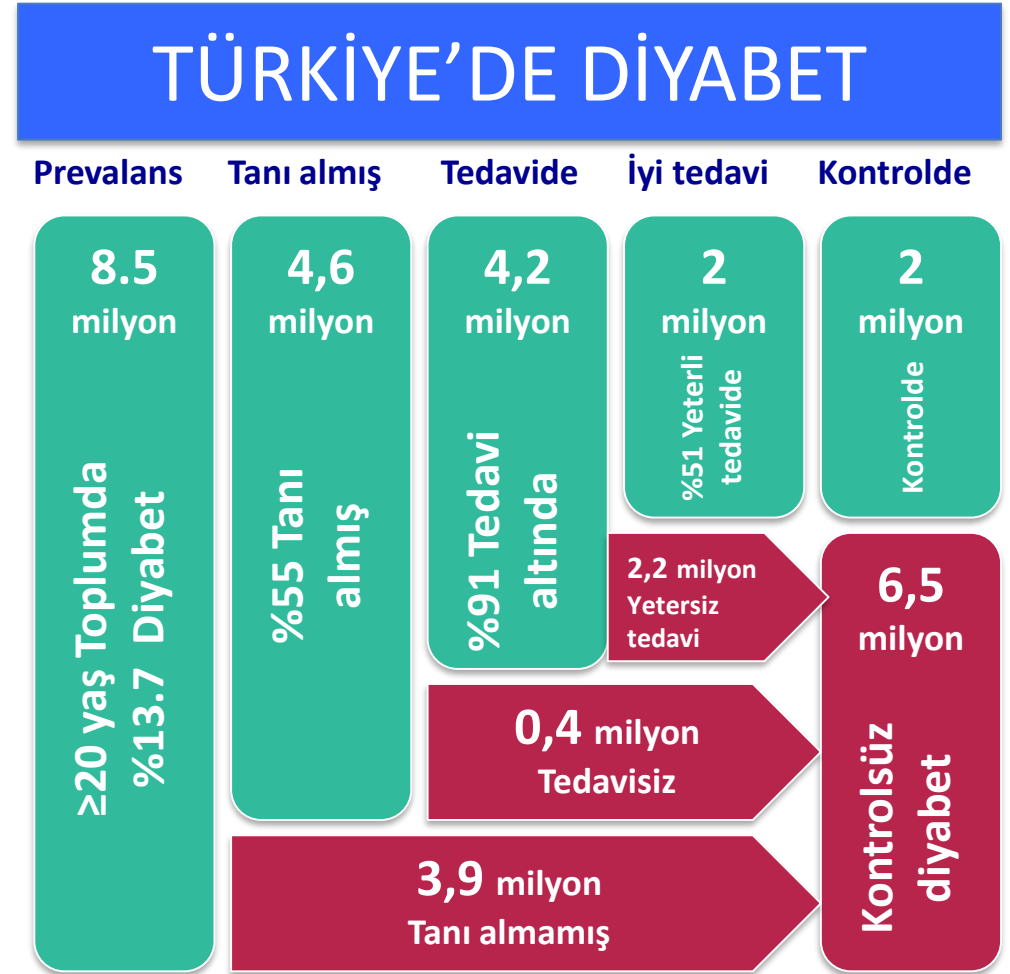
- Slaytlarla sesli (odyovizüel) anlatım

E. EĞİTİM MATERYALİ

- Webcast'ler

Diyabet Tsunamisi

- Dünya genelinde diyabetli sayısı 476 milyona ulaşmıştır.
 - Diyabetlilerin %97'si tip 2 diyabetlidir.
- Türkiye'de 8.5 milyon diyabetli olduğu sanılmaktadır.
 - Bu diyabetlilerin, sadece 2 milyon kadarında glisemik kontrol sağlanmıştır.



Diyabet Tedavisinin Amacı

- İyi metabolik kontrol
 - Glukoz (APG, PPG, HbA1c)
 - Lipid (trigliserid, HDL-kol, LDL-kol)
 - Proteinüri (UAE)
- İyi KB kontrolü
- Komplikasyonların önlenmesi
 - Akut metabolik sorunlar (DKA, HHD, hipoglisemi)
 - Organ kaybının önlenmesi (primer, sekonder prevansiyon)
- İyilik hali sağlanması
 - Kaliteli ve uzun yaşam sağlanması

Diyabette Glisemik Kontrol Hedefleri*

Parametre	Hedef	Gebelikte
HbA1c	≤ 7.0	≤ 6.5 (tercihen ≤ 6)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dL	60-100 mg/dL
Öğün sonrası 1. st PPG	-	<140 mg/dL (tercihen <120 mg/dL)
Öğün sonrası 2. st PPG	<160 mg/dL	<120 mg/dL

*Özel durumlarda glisemik hedefler, hastaya özgü olarak belirlenmelidir.

APG: Açlık plazma glukoz, PPG: Tokluk plazma glukoz, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c.

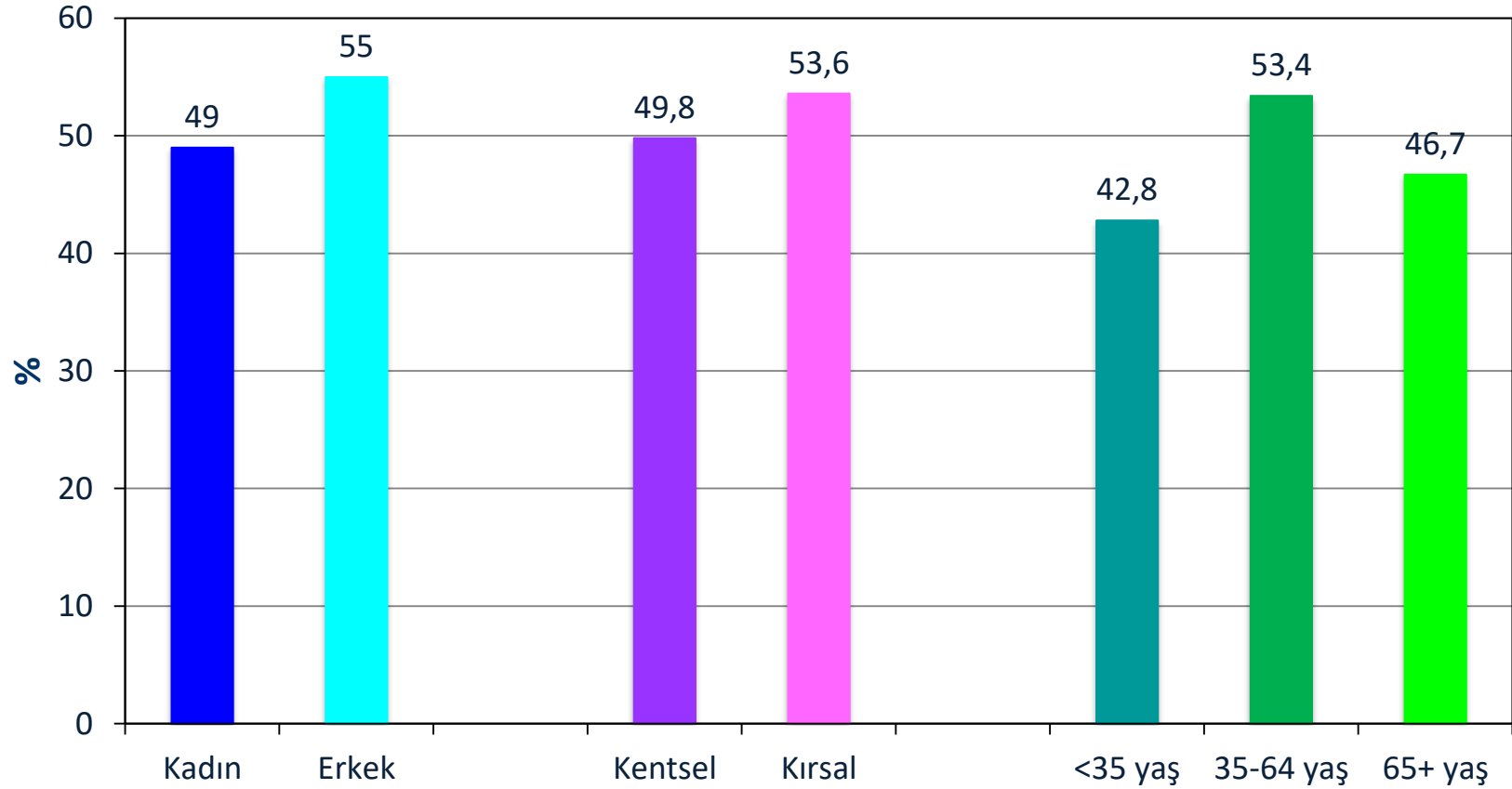
Rehberlere göre İleri Yaş Diyabetlilerde HbA1c Hedefleri

Rehber, Yıl	Bilişsel ve Fonksiyonel Durumu Bozulmamış Sağlıklı Yaşlılar	Çoklu Hastalığı Olan, Kırılgan ve Yaşam Beklentisi Düşük Yaşlılar
ADA-2019	<%7.5	<%8-8.5
AGA-2013	%7-7.5	%7.5-9
AACE-2018	≤%6.5	>%6.5
ACP-2018	%7-8	Hiperglisemik sempt. azaltılması
TEMD-2019	%7-7.5	%8-8.5

ADA: Amerikan Diyabet Derneği, AGA: Amerikan Geriatri Derneği, AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, ACP: Amerikan Hekimler Birliği, TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.

TURDEP-II: Bilinen Diyabetlilerde Glisemik Kontrol (n=2272)

HbA1c >%7 olan hasta oranları



Hiperglisemi tedavisine yaklaşım

daha yoğun ← A1C %7 → daha az yoğun

HASTA / HASTALIK ÖZELLİKLERİ

Hipoglisemi ve diğer ilaç yan etkileriyle ilişkili olası riskler

düşük

yüksek

Hastalık süresi

yeni tanı

uzun süreli

Yaşam beklentisi

uzun

kısa

Önemli komorbiditeler

yok

az/orta

ağır

Bilinen vasküler komplikasyonlar

yok

az/orta

ağır

Hasta davranışı ve beklenen tedavi gayreti

motivasyonu yüksek, uyumlu, mükemmel özbakım kabiliyeti

motivasyonu düşük, uyumsuz, özbakım kabiliyeti düşük

Kaynaklar ve destek sistemi

kolay ulaşılabilir

sınırlı

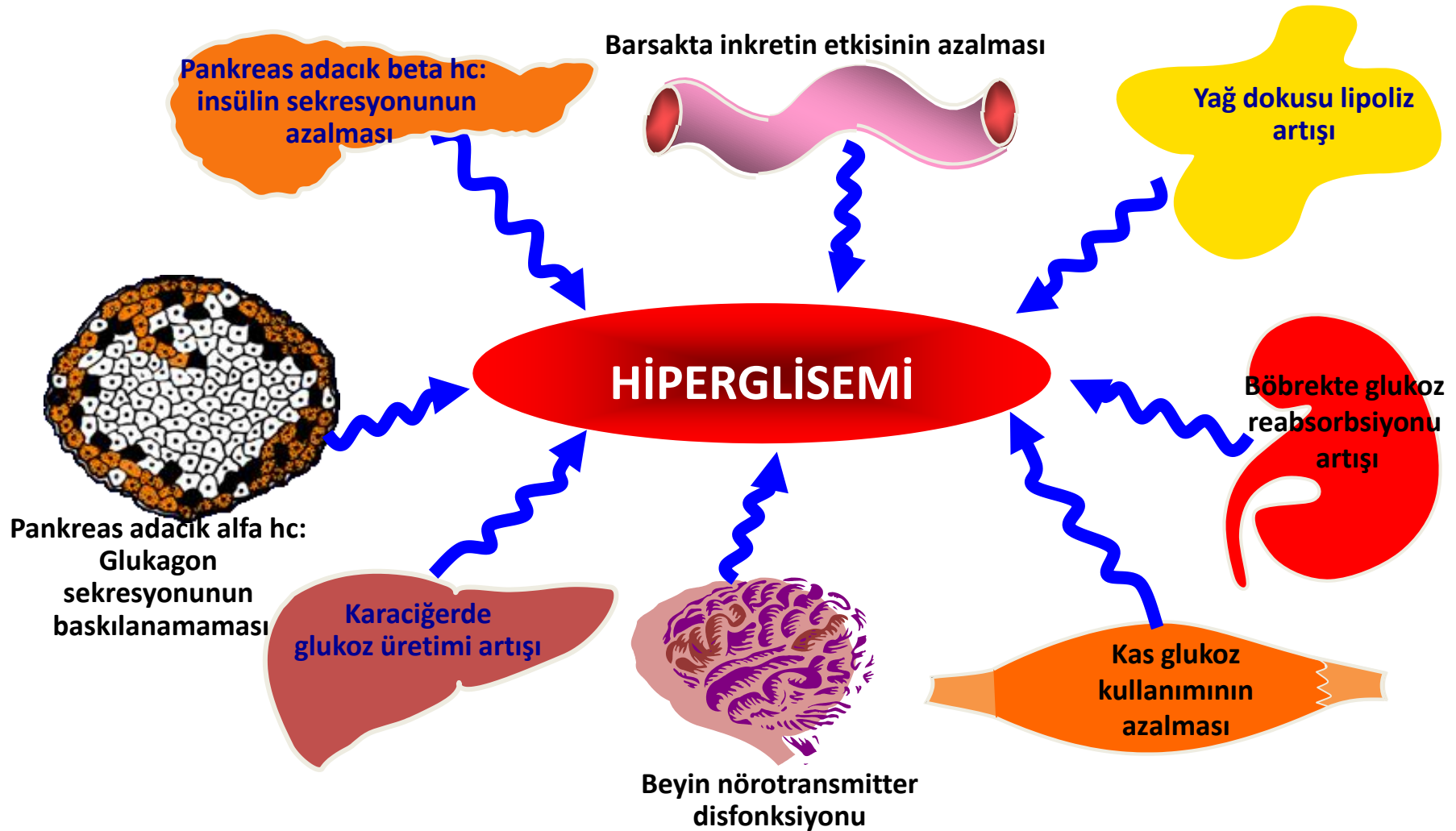
Genellikle değiştirilemez

Değiştirilebilir

Diabetes Mellitus Tedavisinin Esasları

- Eğitim
- Tıbbi beslenme tedavisi (diyet, TBT)
- Fiziksel aktivite ve egzersiz
- Farmakolojik tedavi
 - Oral antidiyabetikler
 - İnsülinler
 - Peptidler
 - Kombinasyon tedavileri
- İzlem

Tip 2 Diyabet Patogenezinde Uğursuz Sekizli



Diyabetteki Defektlere Yönelik Antihiperglisemik İlaçlar



Türkiye’de Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan İnsülin-Dışı İlaç Grupları-1

İlaç Grubu	Etki Mekanizması	Jenerik Adları
Biguanid	<ul style="list-style-type: none">Hepatik glukoz üretimini azaltırKaslarda glukoz tutulumunu artırır	Metformin (MET)
Sülfonilüreler (SU)	<ul style="list-style-type: none">İnsülin sekresyonunu artırır	Gliklazid Glimepirid Glipizid Gliburid Glibenklamid
Glinidler (GLİN)	<ul style="list-style-type: none">İnsülin sekresyonunu artırır	Nateglinid Repaglinid
Tiazolidindion (TZD)	<ul style="list-style-type: none">Yağ ve kas dokusunda glukoz tutulumunu artırırHepatik glukoz üretimini azaltır	Pioglitazon
Alfa Glukozidaz İnhibitörleri (AGİ)	<ul style="list-style-type: none">İnce barsaklardan glukoz absorpsiyonunu geciktirir	Akarboz Miglitol

Türkiye’de Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan İnsülin-Dışı İlaç Grupları-2

İlaç Grubu	Etki Mekanizması	Jenerik Adları
Sodyum Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörleri (SGLT-2İ)	<ul style="list-style-type: none">İdrarla glukoz ekskresyonunu artırır	Kanagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin
Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri (DPP-4İ)	<ul style="list-style-type: none">İnsülin sekresyonunu glukozla bağımlı olarak artırırGlukagon sekresyonunu azaltır	Sitagliptin Vildagliptin Linagliptin Alogliptin Saksagliptin
Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GL-1RA)	<ul style="list-style-type: none">İnsülin sekresyonunu glukozla bağımlı olarak artırırGlukagon sekresyonunu azaltırMide boşalmasını yavaşlatırDoygunluk hissini artırır	Eksenatid Liraglutid Liksisenatid Semaglutid Albiglutid Dulaglutid

Türkiye’de Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan Sabit Doz Kombine Oral İlaçlar

İlaç Grupları	Jenerik Adları
Metformin + Sülfonilüre	Metformin + Gliklazid
	Metformin + Glibenklamid
Metformin + Glinid	Metformin + Repaglinid
Metformin + Tiazolidindion	Metformin + Pioglitazon
Metformin + DPP-4 İnhibitörü	Metformin + Sitagliptin
	Metformin + Vildagliptin
	Metformin + Linagliptin
Metformin + SGLT 2 İnhibitörü	Metformin + Dapagliflozin
	Metformin + Empagliflozin
Tiazolidindion + DPP-4 İnhibitörü	Pioglitazon + Alogliptin
	Pioglitazon + Sitagliptin
Sülfonilüre + Tiazolidindion	Glimepirid + Pioglitazon
DPP-4 İnhibitörü + SGLT 2 İnhibitörü	Linagliptin + Empagliflozin

SGLT2: Sodyum glukoz kotransporter 2; DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4.

Metformin (MET)

Kontrendike olmadığı ve tolere edilebildiği sürece, tüm hastalara verilmesi önerilir.

YARARLI ETKİLER/YAN ETKİLER	AÇIKLAMALAR
Hipoglisemi	Nötral
Kilo	Nötral/Hafif kilo kaybı sağlar
Renal/Genitoüriner	DBH: Nötral GFR <30 mL/dk ise kontrendike
Gastrointestinal yan etkiler	Orta derecede; Vitamin B12 eksikliği, Laktik asidoz?
Kardiyak - ASKVH	Olası yararı var
Kardiyak - KKY	Nötral
Kemikler	Nötral
Ketoasidoz	Nötral



Yan etkisi az, olası yararı var



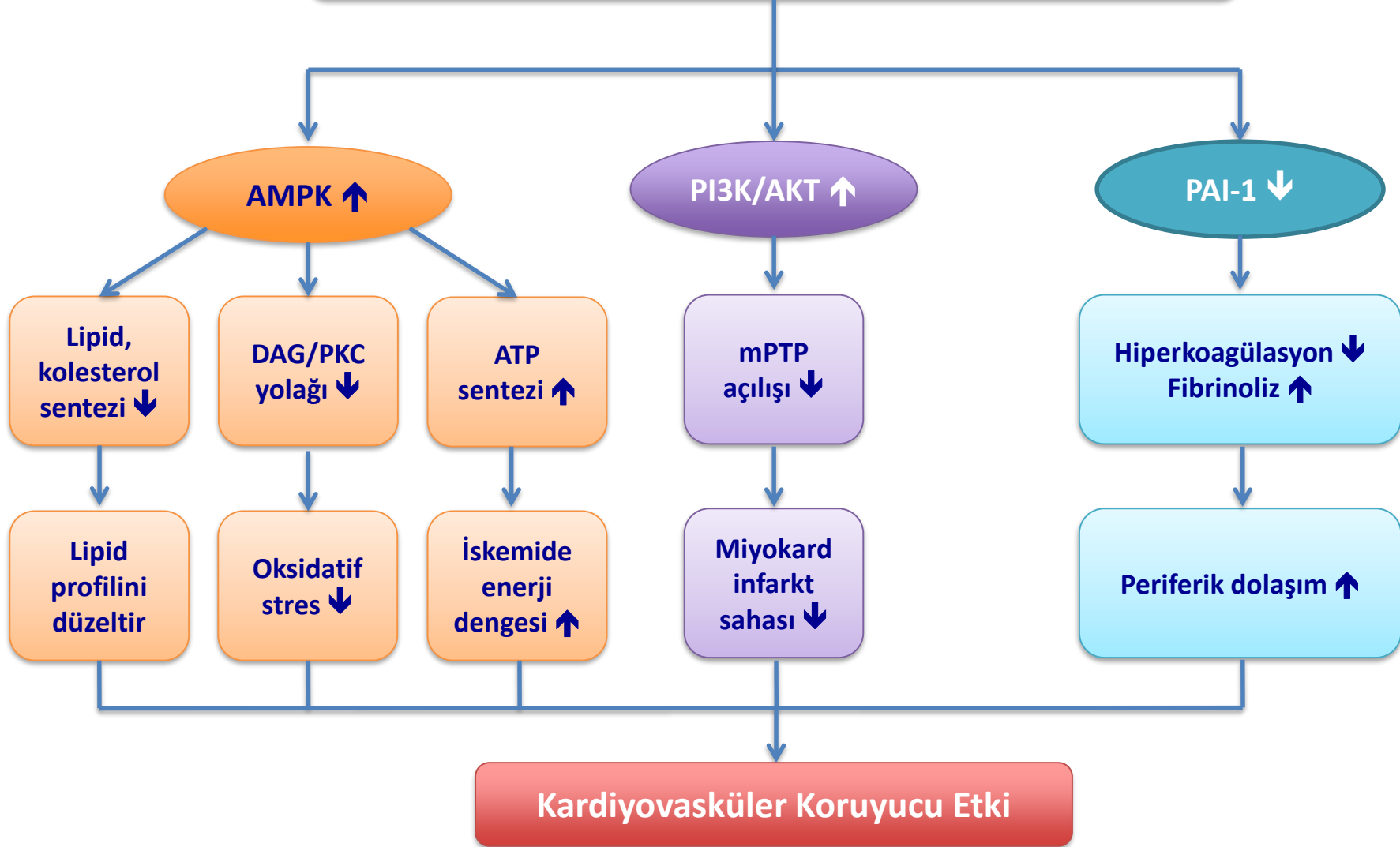
Dikkatle kullanılmalı



Yan etkileri kuvvetle muhtemel


ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, DBH: Diyabetik böbrek hastalığı, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı.

METFORMİNİN KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ



İnsülin Sekretogogları (SU ve GLİN)

YARARLI ETKİLER/YAN ETKİLER	AÇIKLAMALAR
Hipoglisemi	SU: Orta – Ciddi GLİN: Hafif
Kilo	Kilo artışı yapar
Renal/Genitoüriner	Gliklazid, Glipizid, Glimepirid ve Repaglinid doz azaltılarak kullanılabilir.
Gastrointestinal	Nötral
Kardiyak—KKY	KKY riski var
Kardiyak—ASKVH	Belirsiz
Kemikler	Nötral
Ketoasidoz	Nötral

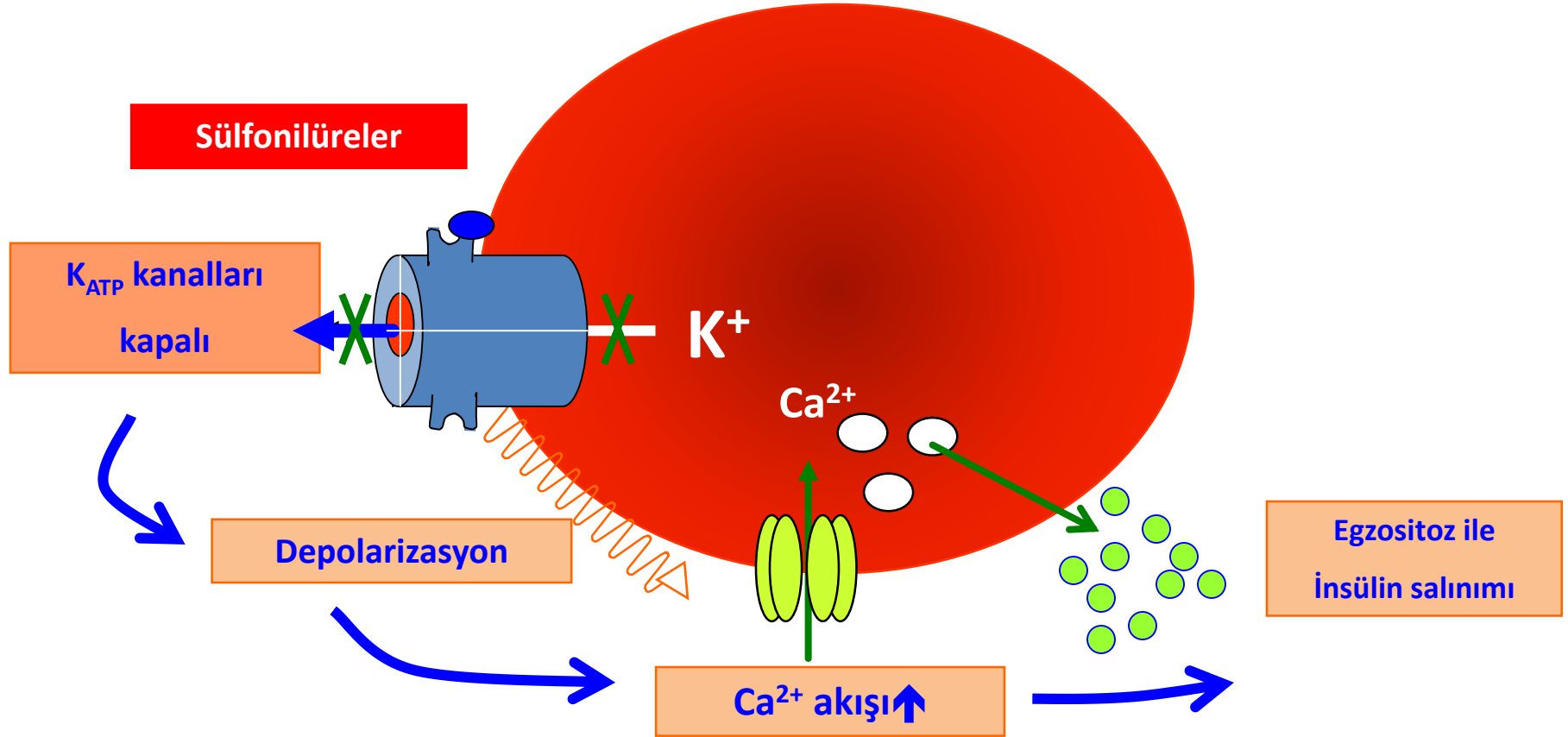
 Yan etkisi az, olası yararı var

 Dikkatle kullanılmalı

 Yan etkileri kuvvetle muhtemel

SU: Sülfonilüreler, GLİN: Glinidler, ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, SU: Sülfonilüre, GLİN: Glinid, DBH: Diyabetik böbrek hastalığı.

Sülfonilürelerin Etki Mekanizması



Sodyum Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri (SGLT2i)

YARARLI ETKİLER/YAN ETKİLER	AÇIKLAMALAR
Hipoglisemi	Nötral
Kilo	Kilo kaybı sağlar
Renal/Genitoüriner	GFR <45 mL/dk ise kullanılmaz Genital mikotik infeksiyon riski var
	Empa, Kana ve Dapagliflozin'in renal yararları var
Gastrointestinal	Nötral
Kardiyak—KKY	Empa, Dapa ve Kanagliflozin'in yararı var
Kardiyak—ASKVH	Empa ve Kanagliflozin'in yararı var
Kemikler	Kanagliflozin'in olası kırık riski var
Ketoasidoz	DKA riski var

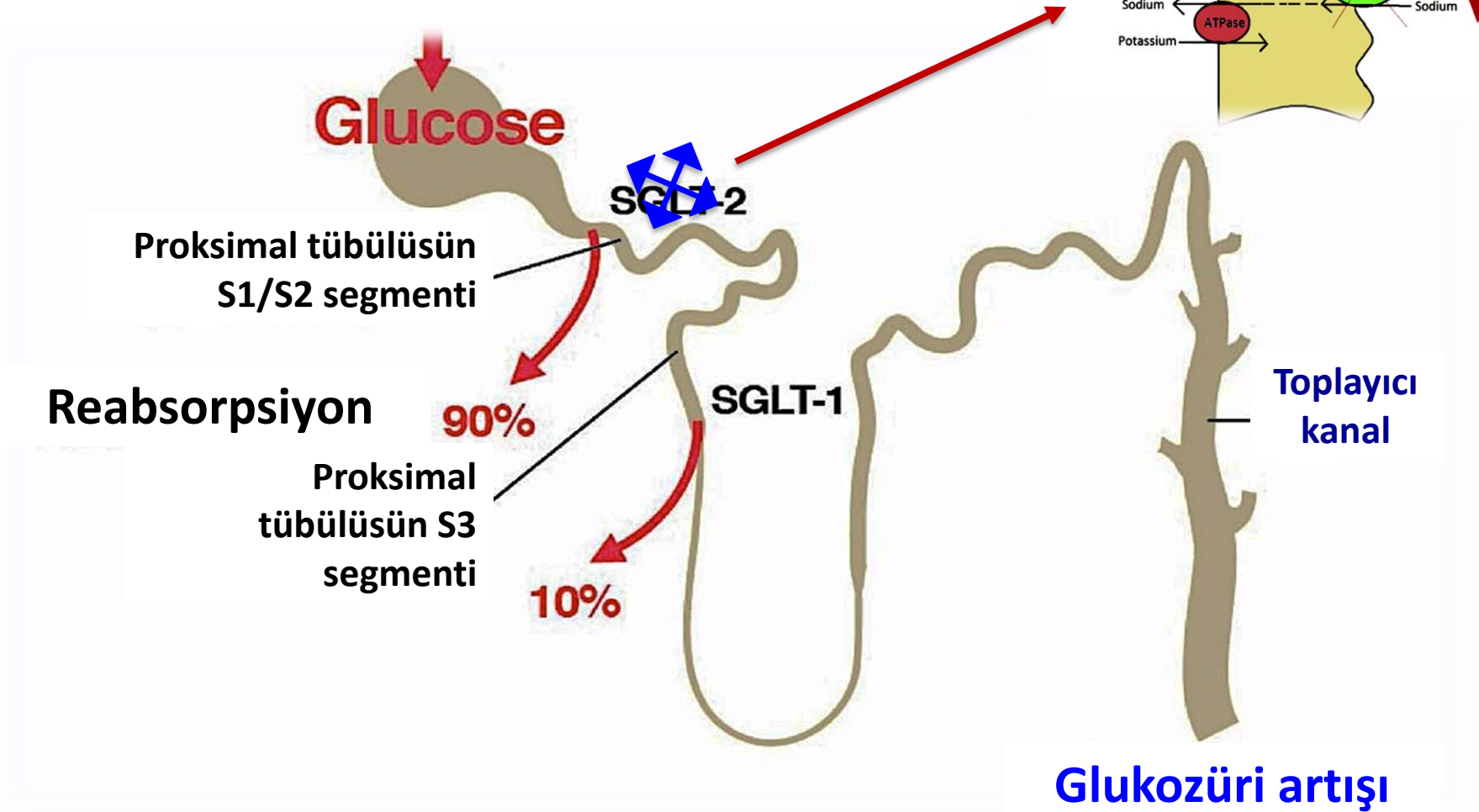
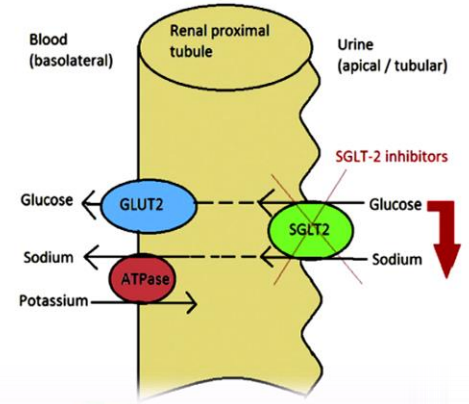
■ Yan etkisi az, olası yararı var

■ Dikkatle kullanılmalı

■ Yan etkileri kuvvetle muhtemel

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği.


Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörleri (SGLT-2i) Etki Mekanizması




Glukozüri artışı

Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri (DPP-4i)

YARARLI ETKİLER/YAN ETKİLER	AÇIKLAMALAR
Hipoglisemi	Nötral
Kilo	Nötral
Renal/Genitoüriner	Linagliptin hariç, dozun düşürülmesi gerekir Albüminüriyi azaltır
Gastrointestinal yan etkiler	Nötral Akut pankreatit riski
Kardiyak—KKY	Saksagliptin ve Alogliptin'in KKY riski var
Kardiyak—ASKVH	Nötral
Kemikler	Nötral
Ketoasidoz	Nötral

 Yan etkisi az, olası yararı var

 Dikkatle kullanılmalı

 Yan etkileri kuvvetle muhtemel

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği.

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1RA)

YARARLI ETKİLER/YAN ETKİLER	AÇIKLAMALAR
Hipoglisemi	Nötral
Kilo	Kilo kaybı sağlar
Renal/Genitoüriner	GFR <30 mL/dk ise Eksenatid kontrendikedir
	Liraglutid'in albuminüri üzerinden renal koruyucu etkisi var
Gastrointestinal	Orta derecede yan etkileri; akut pankreatit ve medüller tiroid karsinomu riski var
Kardiyak—KKY	Liraglutid'in hafif yararı olabilir
Kardiyak—ASKVH	Liraglutid, Semaglutid ve Eksenatid XR'in olası yararı var
Kemikler	Nötral
Ketoasidoz	Nötral

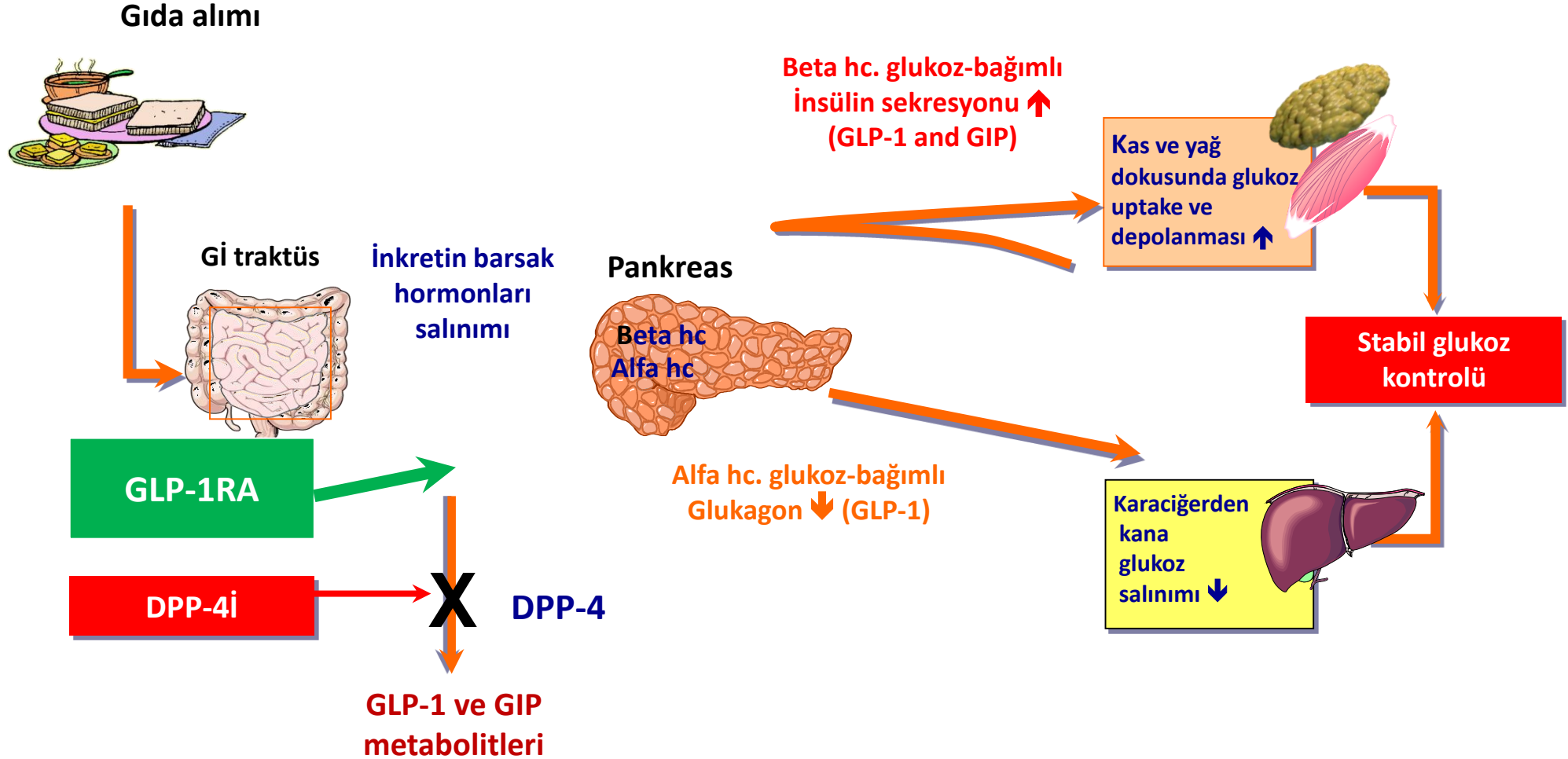
■ Yan etkisi az, olası yararı var

■ Dikkatle kullanılmalı

■ Yan etkileri kuvvetle muhtemel


GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği.

GLP-1RA ve DPP-4 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması




Tiazolidindionlar (TZD)

YARARLI ETKİLER/YAN ETKİLER	AÇIKLAMALAR
Hipoglisemi	Nötral
Kilo	Kilo artışı yapar
Renal/Genitoüriner	Nötral
Gastrointestinal	Nötral
Kardiyak—KKY	KKY riskini artırır
Kardiyak—ASKVH	Olası yararı var (inme riskini azaltabilir)
Kemikler	Fraktür riskini orta derecede artırır
Ketoasidoz	Nötral

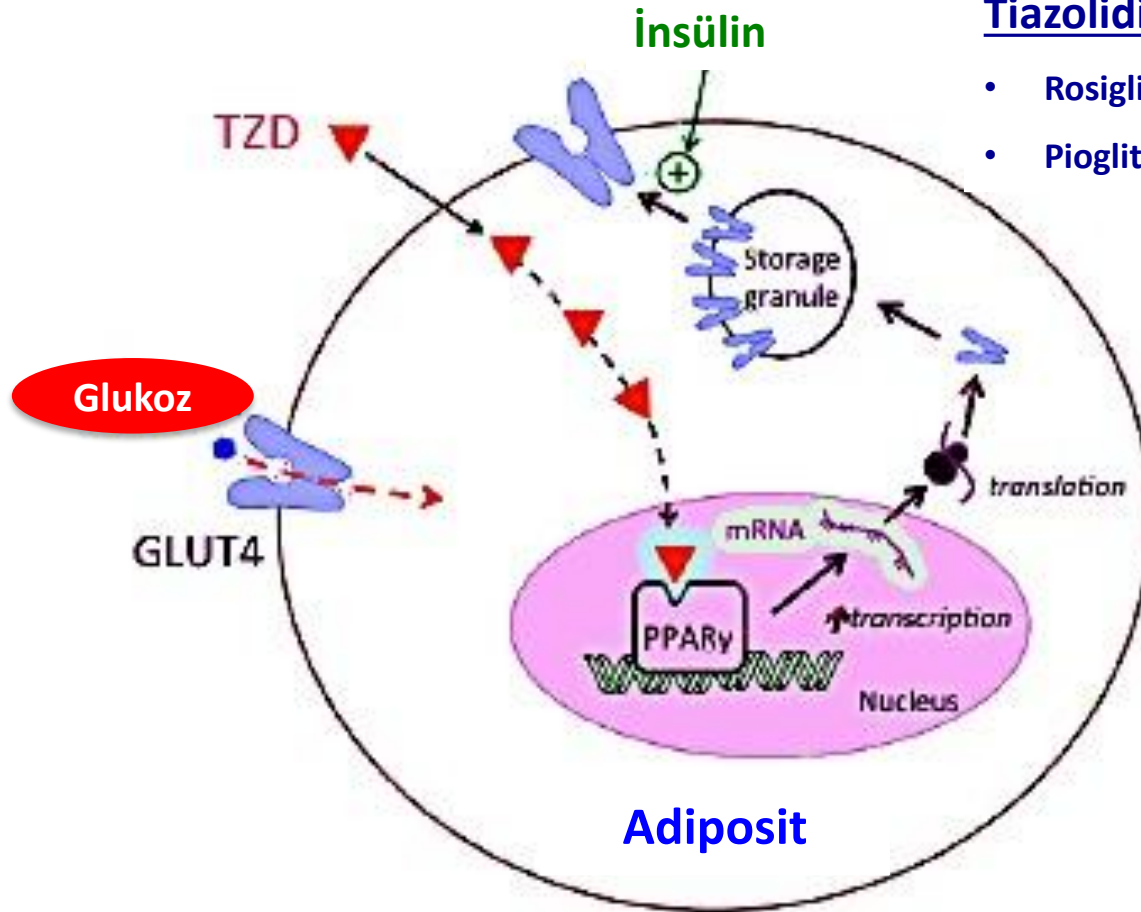
 Yan etkisi az, olası yararı var

 Dikkatle kullanılmalı

 Yan etkileri kuvvetle muhtemel

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği.

Tiazolidindionların (TZD) Etki Mekanizması



Tiazolidindionlar (TZD)

- Rosiglitazon – PPAR-gamma (2007’de piyasadan kaldırıldı)
- Pioglitazon PPAR-gamma > PPAR-alfa

PPAR-gamma ekspresyonu


- Adipoz doku
- İskelet kasları (özellikle obezitede)
- Pankreas beta hc.
- Vasküler endotel hc.
- Makrofajlar
- Merkezi sinir sistemi

PPAR-alfa ekspresyonu


- Karaciğer
- Kalp
- İskelet kasları
- Vasküler duvar

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri (AGİ)

YARARLI ETKİLER/YAN ETKİLER	AÇIKLAMALAR
Hipoglisemi	Nötral
Kilo	Nötral
Renal/Genitoüriner	Nötral
Gastrointestinal yan etkiler	Orta derecede
Kardiyak – ASKVH	Olası yararı var
Kardiyak – KKY	Nötral
Kemikler	Nötral
Ketoasidoz	Nötral

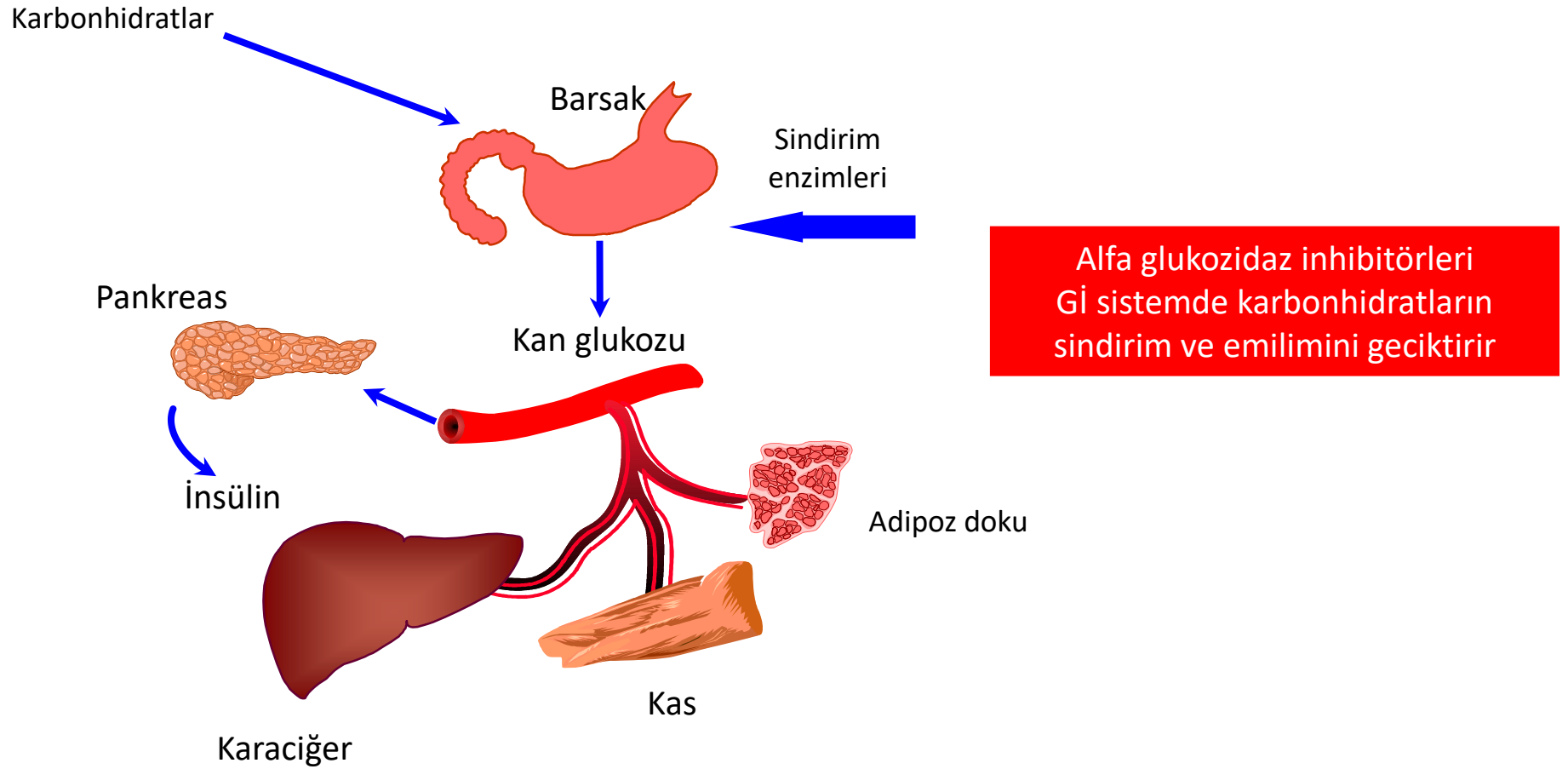
 Yan etkisi az, olası yararı var

 Dikkatle kullanılmalı

 Yan etkileri kuvvetle muhtemel

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği.

Alfa-glukozidaz İnhibitörlerinin Etki Mekanizması



Gi: Gastrointestinal.

'Lebovitz HE. Endocrinol Metab Clin North Am 1997;26(3):539-51'den modifiye edilmiştir.

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçların Antiglisemik Etkileri

	MET	GLP-1RA	SGLT2İ	DPP-4İ	PİO	AGİ	SU/GLİN
APG düşürücü etki	Yüksek	Yüksek – Orta	Orta	Orta	Yüksek	Nötral	SU: Yüksek GLİN: Hafif
PPG düşürücü etki	Hafif	Orta – Yüksek	Hafif	Orta	Hafif	Orta	Orta

AGİ: Alfa-glukozidaz inhibitörleri, APG: Açlık plazma glukoz, DPP-4İ: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, GL;N: Glinid, GLP-1RA: Glukagona benzer peptid-1 reseptör agonistleri, MET: Metformin, PPG: Postprandiyal plazma glukoz, SGLT2İ: Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri, SU: Sülfonilüre, PİO: Pioglitazon (Tiazolidindion grubu).

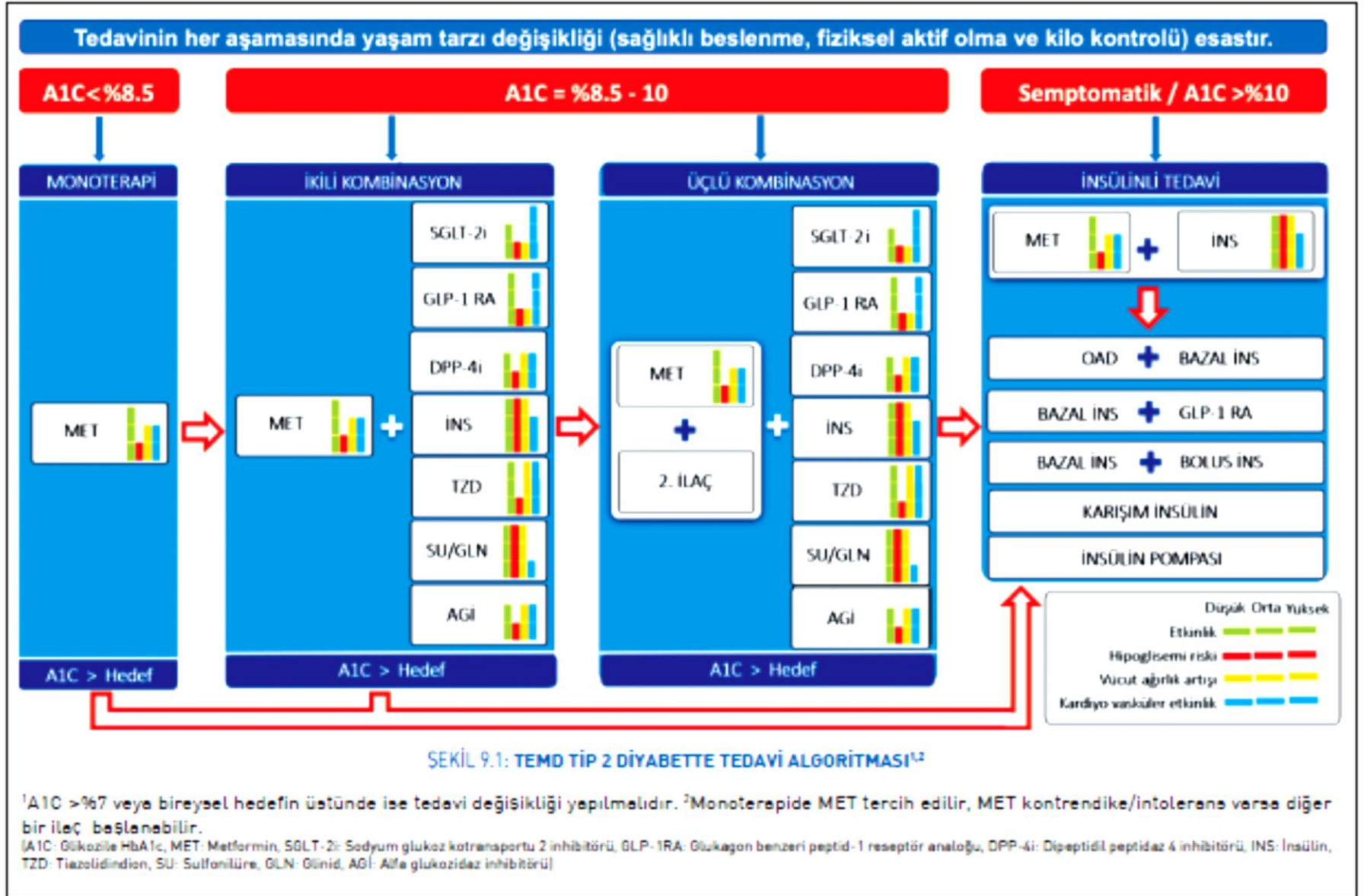
Antihiperglisemik İlaçların Klinik Özellikleri ve Özel Hasta Gruplarında Tercih Edilme Durumları

ÖZELLİKLER		MET	SU/GLN	PIO	DPP4-i	GLP-1RA	SGLT2-i	AGi	INS
Glisemiyi düşürme gücü		↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑	↑↑↑
Maliyet		↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑-↑↑↑
Kilo değişimi		↓↔	↑↑	↑↑	↔	↓↓	↓	↔	↑↑↑
Hipoglisemi riski		↔↑	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑↑
Ödem riski		↔	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↑
Kırık riski		↔	↔!..	↑↑	↔	↔	↔↑	↔	↔!..
ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TERCİH EDİLME DURUMU	Diyabet süresi >15 yıl	✓✓	!..	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓✓
	Uzun süreli hiperglisemi	✓✓	✓	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓✓
	İleri yaş (>75 yaş)	✓	✓GLN	✓!..	✓✓	✓!..	✓!.. / X	✓	✓Bazal
	KVH/yüksek KV risk	✓	✓!..	✓-✓✓	✓	✓✓	✓✓	✓	✓
	Kalp yetersizliği	✓!..	✓!..	X	✓!.. / X	✓	✓✓	✓	✓✓
	Hiper/dislipidemi	✓✓	✓	✓!..	✓	✓	✓!..	✓	✓✓
	İleri DM komplikasyonları	✓	✓!..	✓!..	✓	✓!..	✓	✓!..	✓✓
	Yağlı karaciğer hast.	✓	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓	✓✓
	Kronik böbrek hast. ilerleme	✓!.. / X	✓!.. / X	✓!.. / X	✓!.. / X	✓!.. / X	✓✓	✓!.. / X	✓✓
	Nörokognitif disfonksiyon	✓	✓!.. / X	✓!.. / ?	✓!.. / ?	✓	?	?	✓✓
	Yaşam beklentisi <5 yıl	✓	✓!.. / X	✓!.. / X	✓✓	✓	✓!..	✓!..	✓✓
	Akut hast./Eşlik eden ciddi sistemik hast.	✓!.. / X	✓!.. / X	✓!.. / X	✓!..	✓!..	X	✓!..	✓✓

MET: Metformin, SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar, GLN: Glinid grubu ilaçlar, PIO: Pioglitazon, DPP4-i: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 analogları, SGLT2-i: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, AGi: Alfa glukozidaz inhibitörleri, INS: İnsülinler, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KV: Kardiyovasküler, DM: Diabetes mellitus. ↑: Artırır, ↓: Azaltır, ↔: Nötral, ✓: Tercih edilebilir, !..: Dikkatle kullanılmalı, X: Kontrendike, ?: Bilinmiyor, !.. / X: Genelde kontrendike olmakla birlikte, bazı durumlarda dikkatle kullanılabilir; vaka bazında karar verilmelidir.

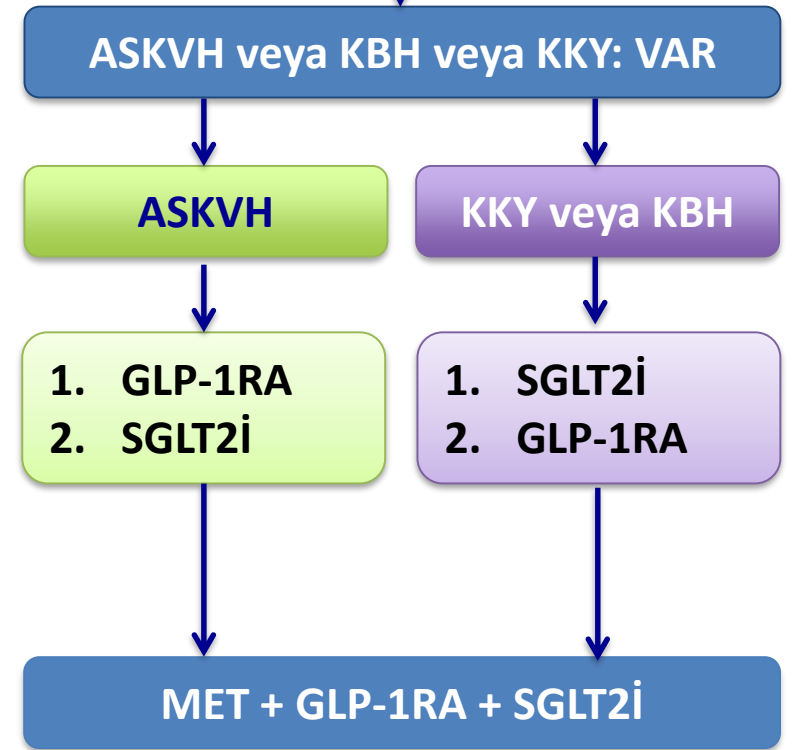
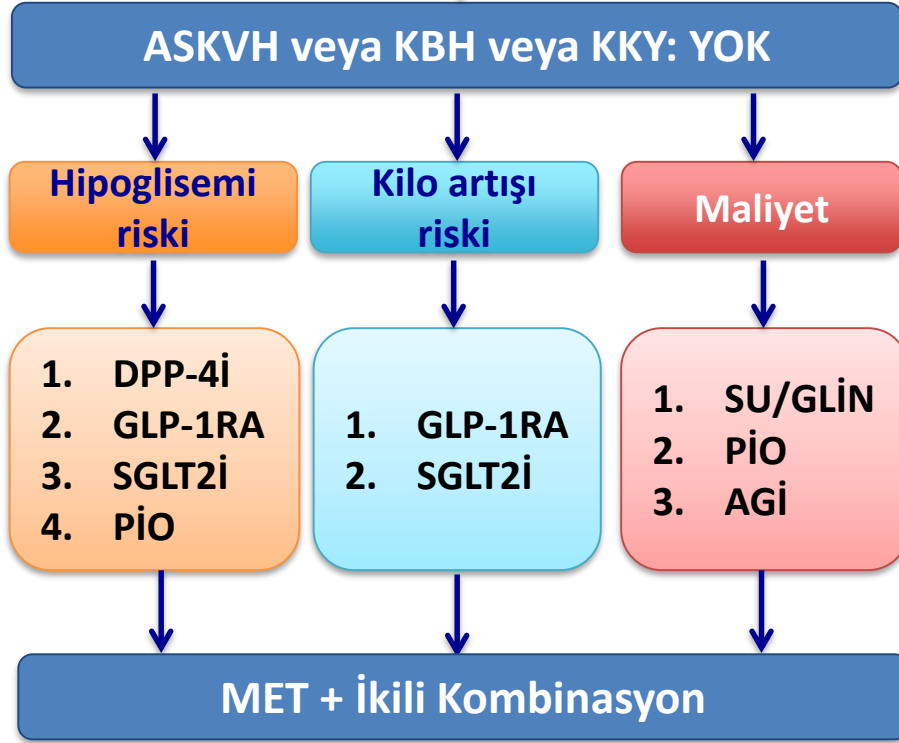
Bu tabloda kullanılan renkler trafik ışıklarına uygun olarak düzenlenmiştir. Yeşil tonları ilacın kullanılabileceği, sarı ve turuncu dikkatle kullanılacağı, kırmızı kullanılmaması gerektiği anlamına gelmektedir.

TEMĐ Tip 2 Diyabette Tedavi Algoritması



Tip 2 Diyabette İnsülin Dışı Tedavi Algoritması*

Yaşam Tarzı Değişimi + MET



MET: Metformin, ASKVH: Aterosklerotik kalp hastalığı, KBH: Kronik böbrek yetersizliği, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, DPP-4i: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, GLP-1RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, SGLT2i: Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, SU: Sulfonilüreler, GLİN: Ginidler, PiO: Pioglitazon, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri

***Tanıda veya izlemde hipoglisemi semptomları olan veya HbA1c >%10 olan hastalarda insülin tedavisi tercih edilmelidir.**



T.C. Sağlık Bakanlığı

T.C. Sağlık Bakanlığı
USES
Uzaktan Sağlık Eğitim Sistemi

Teşekkürler