



İstanbul Tıp Fakültesi
Geleneksel İç Hastalıkları Günleri
İnteraktif Güncelleme 2020
12-15 Mart 2020, NG Sapanca Hotel, Sakarya

Tip 2 Diyabetin Tedavisinde Sorunlar

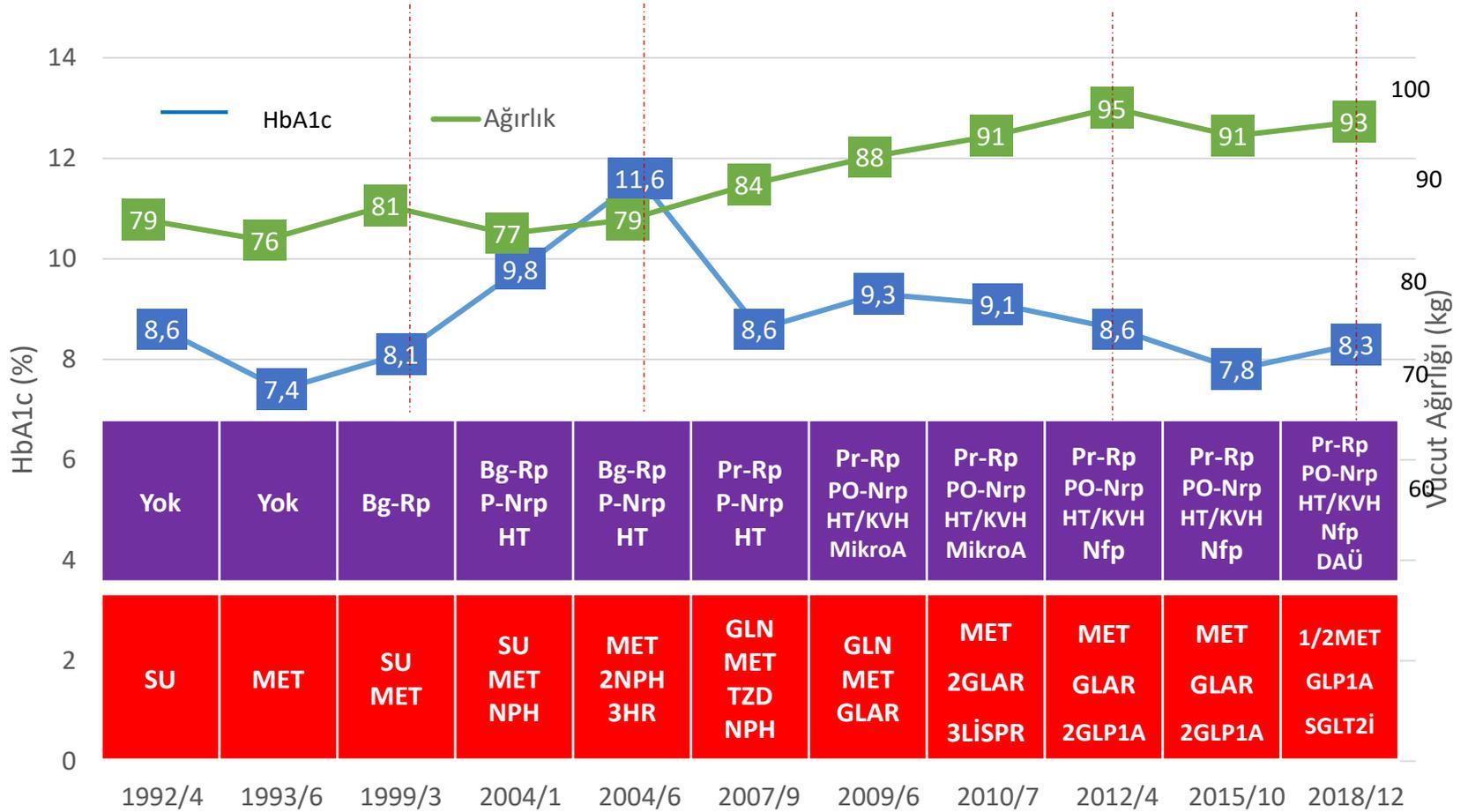
Prof. Dr. İlhan SATMAN

İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak. İç Hast. AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. BD
TÜSEB - Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hast. Enst. (TÜHKE)

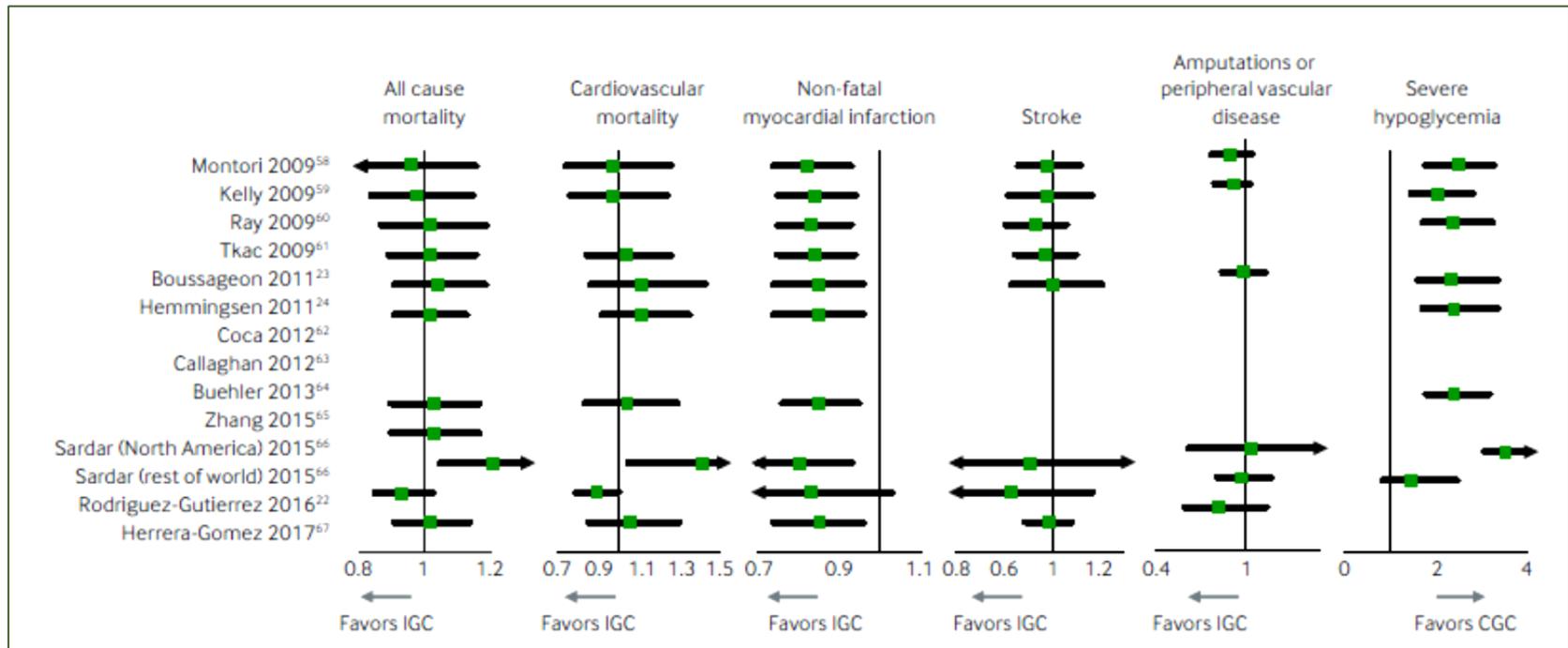
Bu sunum kapsamında herhangi bir çıkar çatışması durumum bulunmamaktadır.

N.G., 50y E, yiyecek sektöründe esnaf

1999/3: BKİ: 29.4 kg/m², KB: 130/85 mmHg

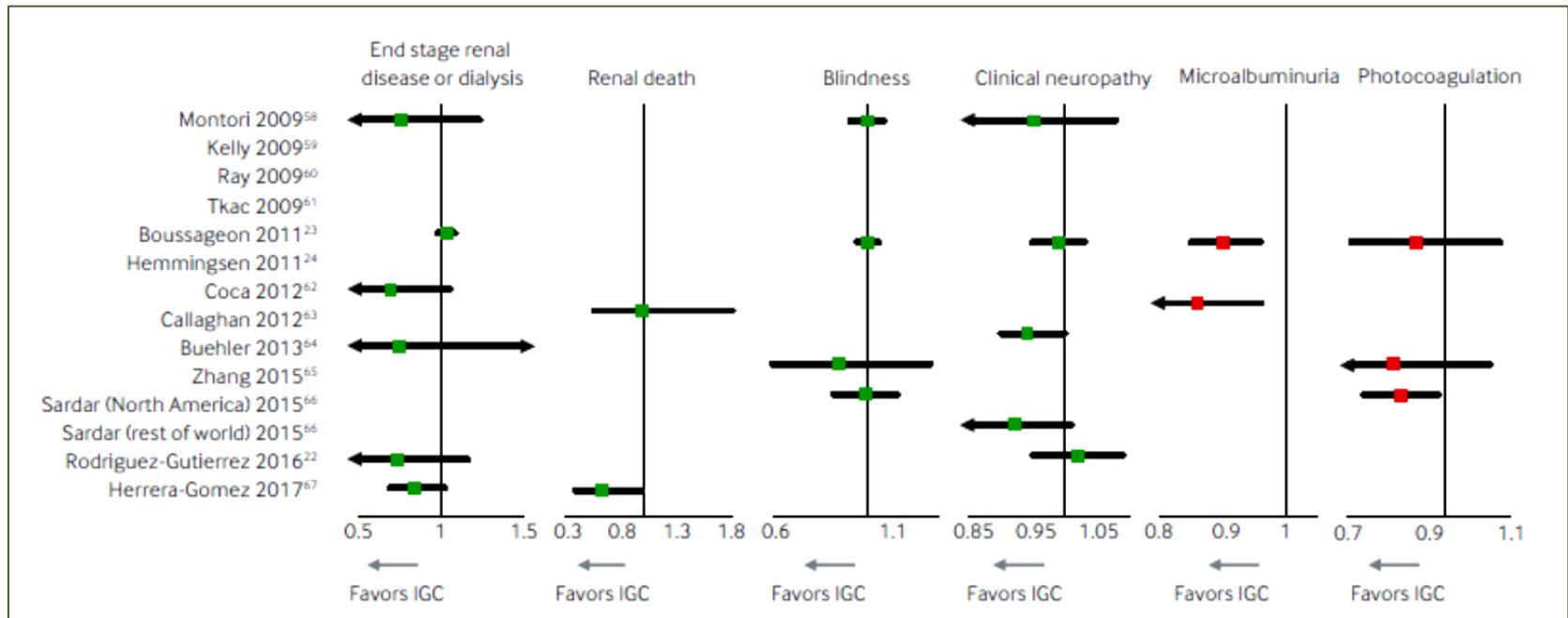


Glisemik Kontrol ve Komplikasyonlar



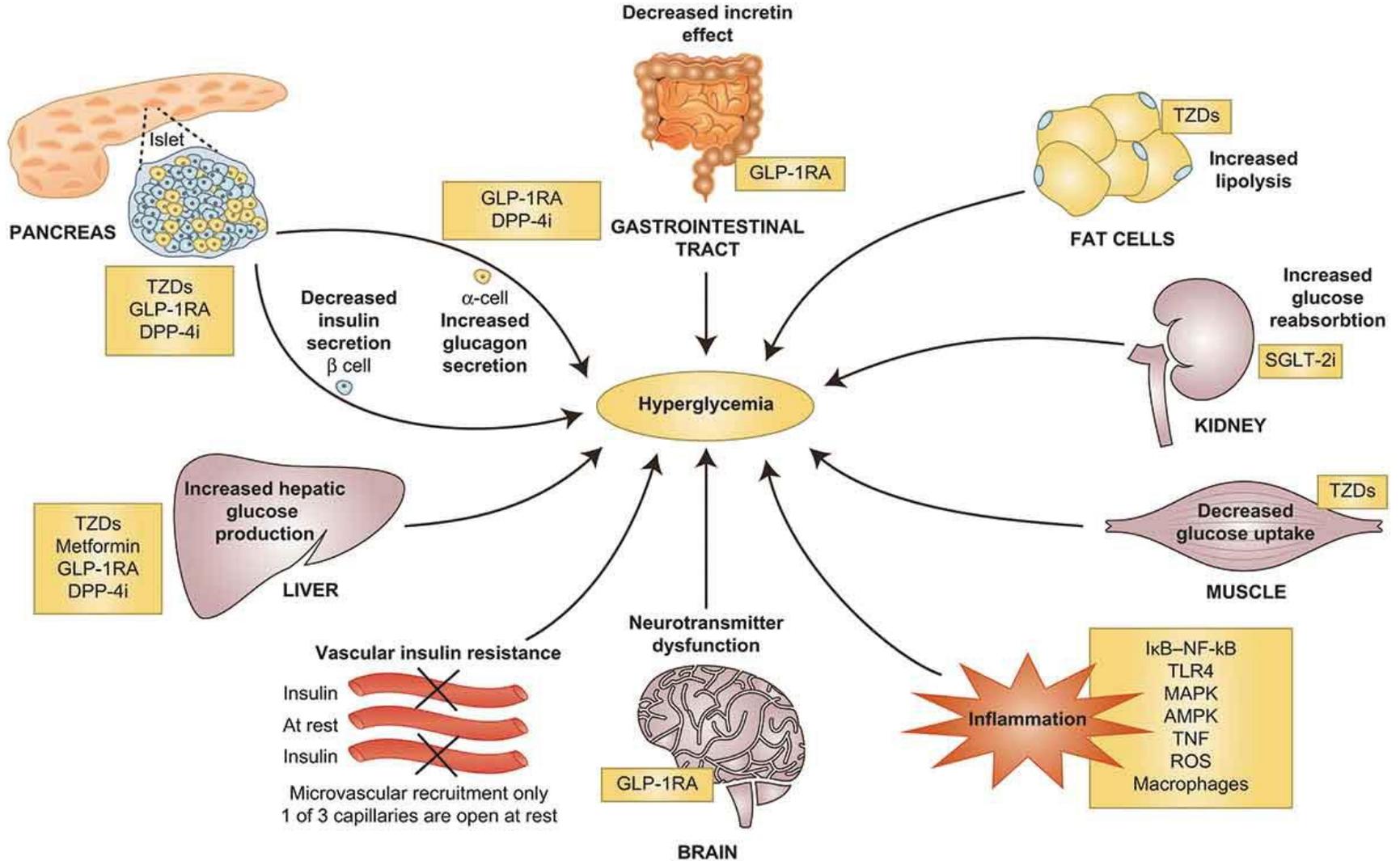
IGC: Intensif glisemik kontrol, CGC: Konvansiyonel glisemik kontrol.

Glisemik Kontrol ve Komplikasyonlar

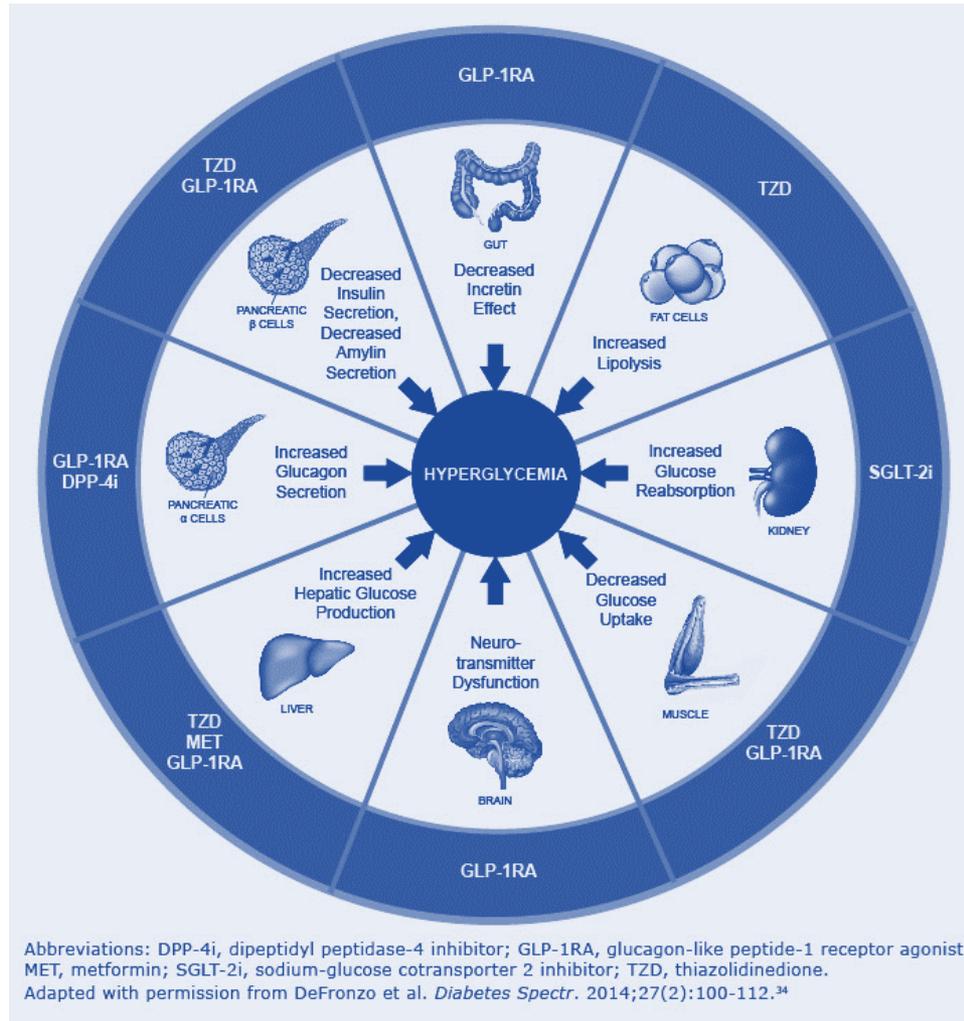


IGC: İntensif glisemik kontrol, CGC: Konvansiyonel glisemik kontrol.

Tip 2 Diyabette Çoklu Defektler ve Bu Defektlere Yönelik İlaç Grupları



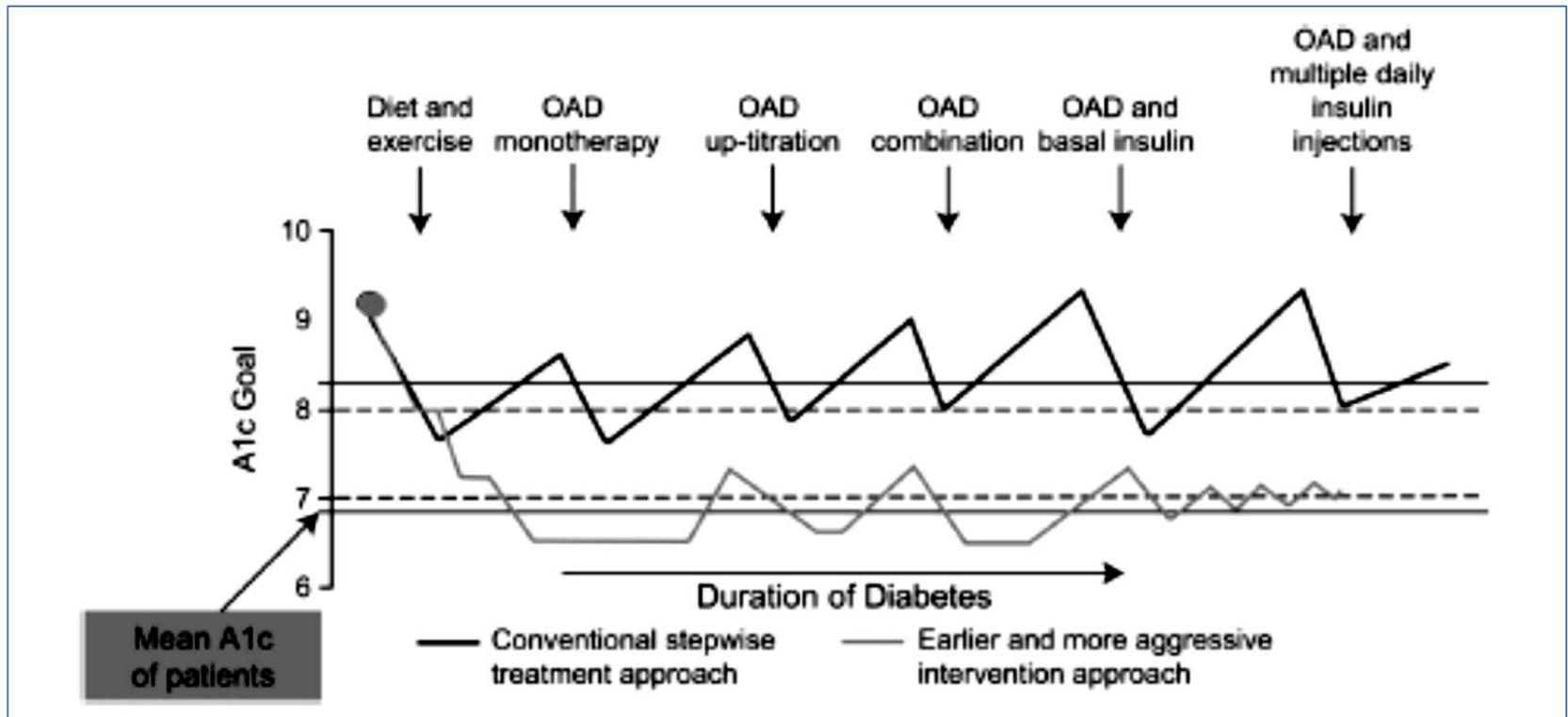
Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçlar



Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Kilo Değişimi	Hipoglisemi	HbA1c Düşürme	Yan Etkiler
<p>Metformin</p> <p>None</p> <p>İnsulin</p> <p>4 to 6 lb. gain</p> <p>Pioglitazone</p> <p>More than 2 to 6 lb. gain</p> <p>Liraglutide/Exenatide</p> <p>3 to 6 lb. loss</p> <p>Sulfonylureas Glipizide, Glimepiride, Glyburide</p> <p>2 to 3 lb. gain</p> <p>Gliptins</p> <p>None</p> <p>SGLT2 Inhibitors</p> <p>3 to 4 lb. loss</p>	<p>Metformin</p> <p>No Severe Risk Minor = 0 – 1%</p> <p>İnsulin</p> <p>Severe = 1 – 3% Minor = 30 – 40%</p> <p>Pioglitazone</p> <p>No Severe Risk Minor = 1 – 2%</p> <p>Liraglutide/Exenatide</p> <p>No Severe Risk Minor = 0 – 1%</p> <p>Sulfonylureas Glipizide, Glimepiride, Glyburide</p> <p>Severe = Less than 1% Minor = 21%</p> <p>Gliptins</p> <p>No Severe Risk Minor = 0 – 1%</p> <p>SGLT2 Inhibitors</p> <p>No Severe Risk Minor = 3 – 4%</p>	<p>Metformin 1 – 2%</p> <p>İnsulin Unlimited %</p> <p>Pioglitazone 1%</p> <p>Liraglutide/Exenatide 0.5 – 1%</p> <p>Sulfonylureas 1 – 2% Glipizide, Glimepiride, Glyburide</p> <p>Gliptins 0.5 – 1%</p> <p>SGLT2 Inhibitors 0.5 – 1%</p>	<p>Metformin İlk haftalarda bulantı, hazımsızlık veya diyare görülebilir.</p> <p>İnsülin Kilo artışı ve hipoglisemi dışında bilinen bir yan etkisi yoktur.</p> <p>Pioglitazon %10 hasta sıvı retans (ödem), kalp yetm., %10 hasta 10 yılda fraktür, mesane Ca riski artışı?</p> <p>GLP-1RA Bulantı, diyare görülebilir; pankreatit?</p> <p>Sulfonilüreler Nadiren bulantı, döküntü, diyare</p> <p>DPP-4 inh. ÜSYE, baş ağrısı, pankreas?</p> <p>SGLT2 inh. Üriner sistem infeksiyonu, mantar infeksiyonu</p>

Tip 2 Diyabette HbA1c'yi Düşürmeye Hedeflenmiş Erken-Agressif Tedavi



Tip 2 Diyabet Tedavisi*

DENGELİ BESLENME VE AKTİF YAŞAM TARZI

HbA1c: %7-8.4

HbA1c: ≥%8.5

Monoterapi

MET

MET kontrend /
intolerans var:

- **SU/GLN / SGLT2 inh / DPP4 inh**

KVH / KBH var:

- **GLP-1RA / SGLT2 inh.**

HbA1c hedefine 3 ayda ulaşılamaz ise Dual Terapi uygula.

Dual Terapi

MET / Diğer 1. ilaç

KVH / KBH yok ve:

- Hipoglisemi riski: **GLP-1RA / SGLT2 inh. / DPP4 inh / TZD**
- Kilo fazlalığı: **GLP-1RA / SGLT2 inh.**
- Maliyet: **SU/GLN / TZD / Bazal INS**

- KVH: **GLP-1RA / SGLT2 inh**
- KKY/KBH: **SGLT2 inh / GLP1RA**

HbA1c hedefine 3 ayda ulaşılamaz ise Üçlü Terapi uygula.

Üçlü Terapi

MET / Diğer 1. ilaç + 2. ilaç

- **GLP-1RA + SGLT2 inh. / Bazal INS / TZD / SU**
- **SGLT2 inh + GLP-1RA / Bazal INS / TZD / SU / DPP4 inh**
- **Bazal INS + GLP-1RA / SGLT2 inh / DPP4 inh / TZD / SU/GLN**
- **TZD + GLP-1RA / SGLT2 inh / Bazal INS / DPP4 inh /SU/GLN**
- **DPP4 inh + SGLT2 inh /TZD / Bazal INS /SU/GLN**
- **SU/GLN + GLP-1RA / SGLT2 inh /TZD / DPP4 inh /Bazal INS**

HbA1c hedefine 3 ayda ulaşılamaz ise INS ekle / İntensif INS başla.

*ADA/EASD, AACE/ACE, TEMD Diyabet Kılavuzları baz alınmıştır.

GLP-1RA + SGLT2 İnh. Kombinasyon Tedavisi

	SGLT2is	GLP-1RAs	SGLT-2is + GLP-1RAs
Glycemia (A1c)	↓↓	↓↓	↓↓↓
Insulin sensitivity	↑	↑	↑↑
β-cell function	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Hemodynamics	↑↑	↑	↑↑
Blood pressure	↓	↓	↓↓
Lipid profile	–	↑	↑
Body weight	↓	↓↓	↓↓↓
Visceral fat	↓	↓	↓↓
Endothelial function	–	↑	↑
Natriuresis	↑↑	↑	↑↓
Inflammation	–	↓	↓

Adapted from DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(10):1353–1362, Copyright 2017, with permission from John Wiley & Sons Ltd [57].

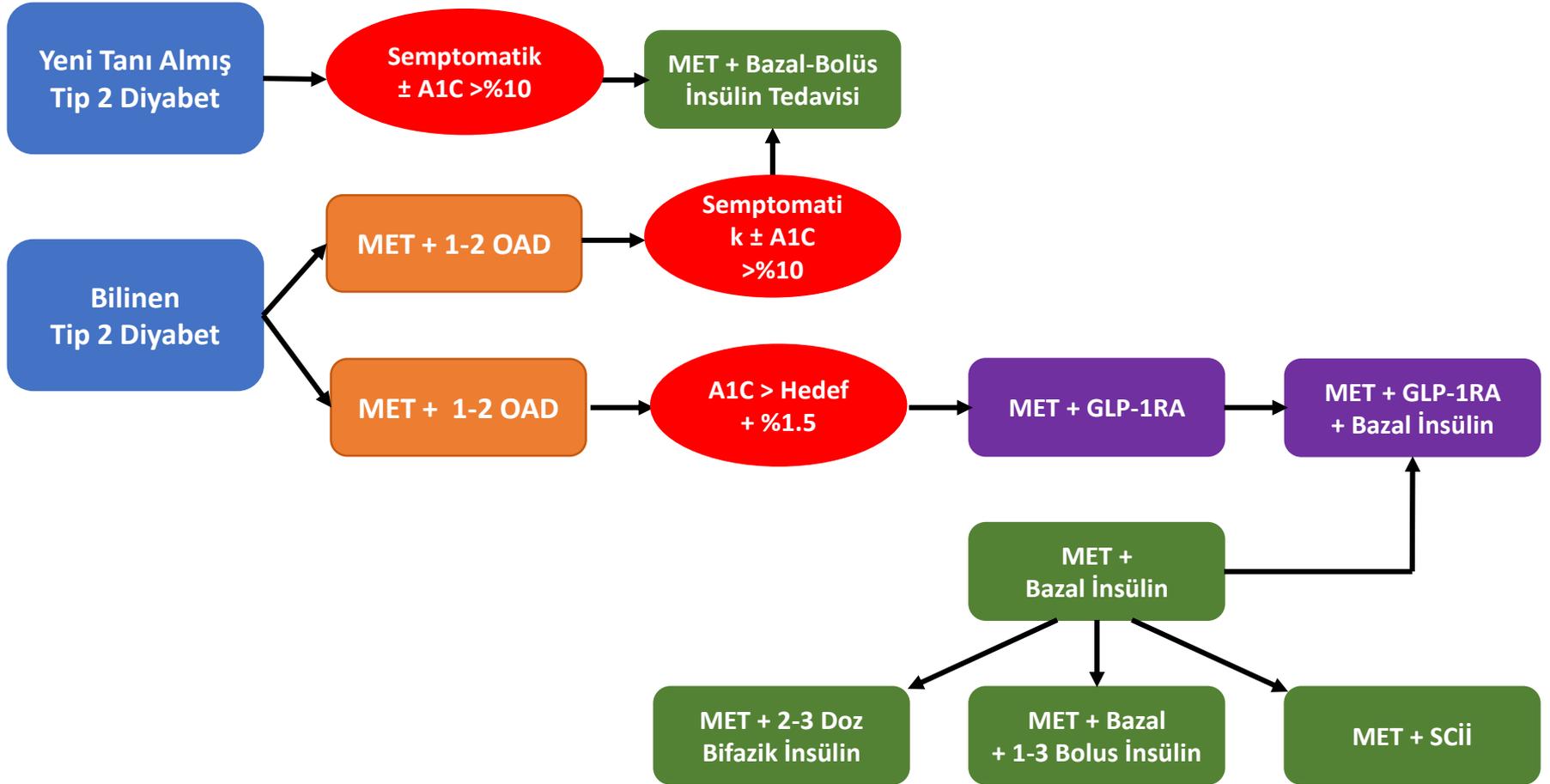
^aUpward arrows indicate improvement or increase; downward arrows indicate reduction; dashes indicate neutral effect. The number of arrows represent the relative potency of the effect where ↓ = moderate, ↓↓ = strong, and ↓↓↓ = very strong.

A1c: glycated hemoglobin; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT-2i: sodium–glucose cotransporter-2 inhibitor.

Tip 2 Diyabette Yeni Antihiperglisemik İlaçların Kardiyovasküler ve Renal Sonlanımları

Çalışma	İlaç	3'lü MACE	Mİ	İnme	KV ölüm	KKY	Tüm nd ölüm	KBY ilerleme
DPP4 inhibitörleri								
SAVOR-TIMI 53	Saksagliptin	1.00 (0.89-1.12)	0.95 (0.80-1.12)	1.11 (0.88-1.39)	1.03 (0.87-1.22)	1.27 (1.07-1.51)	1.11 (0.96-1.27)	1.08 (0.96-1.22)
TECOS	Sitagliptin	0.99 (0.89-1.10)	0.95 (0.81-1.11)	0.97 (0.79-1.19)	1.03 (0.89-1.19)	1.00 (0.83-1.20)	1.01 (0.90-1.14)	-
CARMELINA	Linagliptin	1.02 (0.89-1.17)	1.12 (0.90-1.40)	0.91 (0.67-1.23)	0.96 (0.81-1.14)	0.90 (0.74-1.08)	0.98 (0.84-1.13)	-
GLP-1 reseptör analogları								
LEADER	Liraglutid	0.87 (0.78-0.97)	0.88 (0.75-1.03)	0.89 (0.72-1.11)	0.78 (0.66-0.93)	0.87 (0.73-1.05)	0.85 (0.74-0.97)	-
SUSTAIN-6	Semaglutid (s.c.)	0.74 (0.58-0.95)	0.74 (0.51-1.08)	0.61 (0.38-0.99)	0.98 (0.65-1.48)	1.11 (0.77-1.61)	1.05 (0.74-1.50)	-
EXSCEL	Eksenatid (hf)	0.91 (0.83-1.00)	0.97 (0.85-1.10)	0.85 (0.70-1.03)	0.88 (0.76-1.02)	0.94 (0.78-1.13)	0.86 (0.77-0.97)	-
HARMONY	Albiglutid	0.78 (0.68-0.90)	0.75 (0.61-0.90)	0.86 (0.66-1.14)	0.93 (0.73-1.19)	-	0.95 (0.79-1.16)	-
SGLT2 inhibitörleri								
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin	0.86 (0.74-0.99)	0.87 (0.70-1.09)	1.18 0.89-1.56)	0.62 (0.49-0.77)	0.65 (0.50-0.85)	0.68 (0.57-0.82)	0.54 (0.40-0.75)
CANVAS Program	Canagliflozin	0.86 (0.75-0.97)	0.85 (0.69-1.05)	0.90 (0.71-1.15)	0.90 (0.71-1.15)	0.67 (0.52-0.87)	0.87 (0.74-1.01)	0.60 (0.47-0.77)
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin	0.93 (0.84-1.03)	0.89 (0.77-1.01)	1.01 (0.84-1.21)	0.98 (0.82-1.17)	0.73 (0.61-0.88)	0.93 (0.82-1.04)	0.53 (0.43-0.66)

Tip 2 Diyabette İnjesiyon (GLP-1RA ve İnsülin) Tedavisi



A1C: Glikozile HbA1c

MET: Metformin

OAD: Oral antidiyabetik ilaç

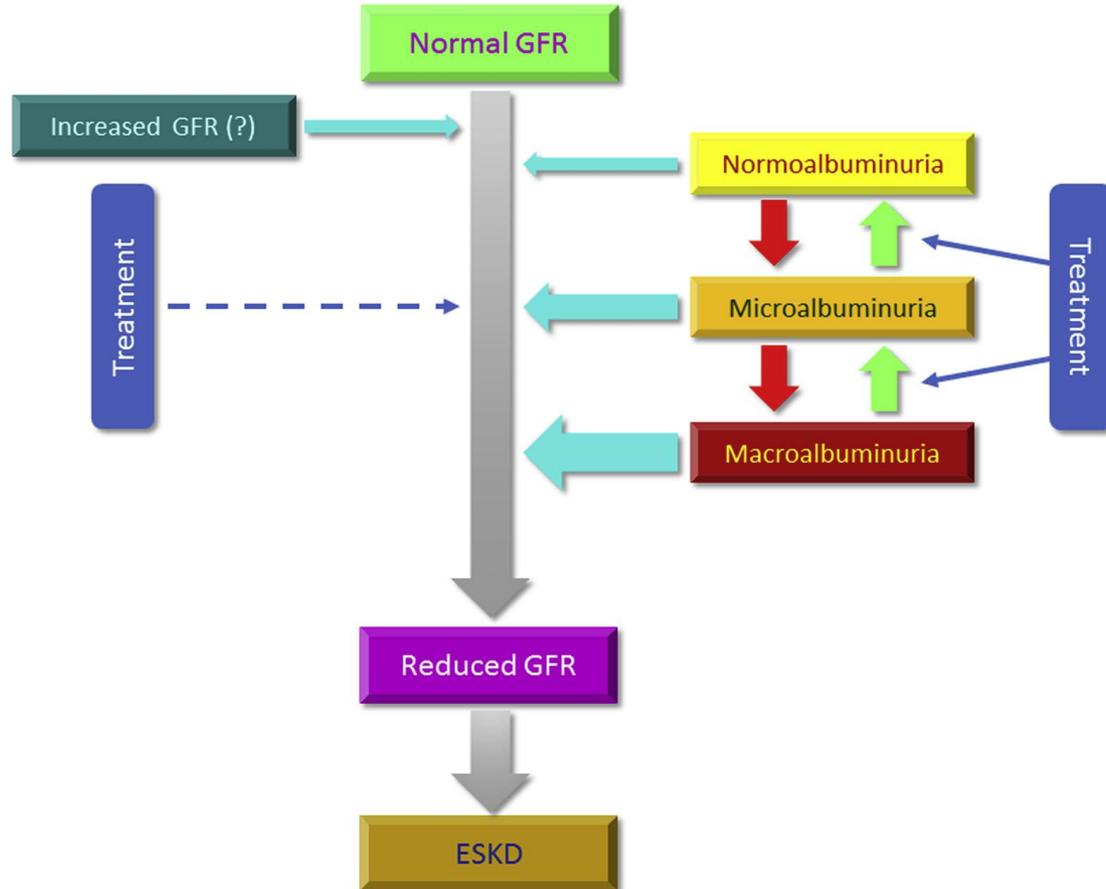
GLP-1RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogu

Scii: Sürekli cilt altı insülin infüzyonu

Kronik Böbrek Yetersizliğinde Karar-Destek Mekanizması

			Persistent Albuminuria Categories		
			A1	A2	A3
			Normal to mildly increased (<30 mg/g; <3 mg/mmol)	Moderately increased (30 - 300 mg/g; 3 - 30 mg/mmol)	Severely increased ^a (>300 mg/g; >30 mg/mmol)
eGFR Categories	G1	Normal or high (≥ 90 mL/min/ 1.73 m ²)		Monitor	Refer ^b
	G2	Mildly decreased (60 - 89 mL/min/ 1.73 m ²)		Monitor	Refer ^b
	G3a	Mildly to moderately decreased (45 - 59 mL/min/ 1.73 m ²)	Monitor	Monitor	Refer
	G3b	Moderately to severely decreased (30 - 44 mL/min/ 1.73 m ²)	Monitor	Monitor	Refer
	G4	Severely decreased (15 - 29 mL/min/ 1.73 m ²)	Refer ^b	Refer ^b	Refer
	G5	Kidney failure (<15 mL/min/ 1.73 m ²)	Refer	Refer	Refer

Diyabetik Böbrek Hastalığında Albuminurik ve Nonalbuminurik Yolaklar



KBH'de Tip 2 Diyabet İlaçlarının Doz Ayarlanması

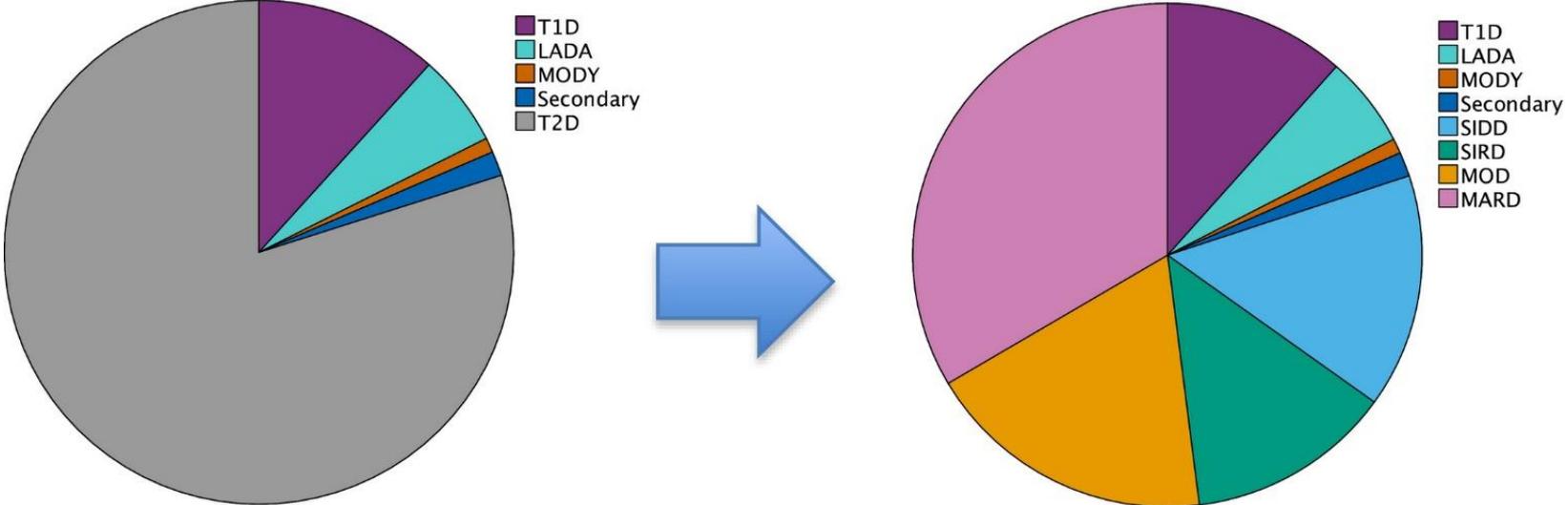
eGFR																			
(ml/min/1.73m ²)	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5	
Secretagogues																			
Glibenclamide	Caution																		
Glimepiride	Caution							↓ dose?											
Glipizide								Caution ↓ dose											
Gliclazide								Caution ↓ dose											
Repaglinide								Caution		Caution ↓ dose									
Sensitizers & α-glycosidase inhibitors																			
Metformin								Caution Full dose		Do not initiate ↓ dose (~50%)									
Pioglitazone											Caution for risk of fluid retention, anemia, and bone fragility								
Acarbose																			

eGFR																			
(ml/min/1.73m ²)	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5	
DPP4 inhibitors																			
Sitagliptin									↓ dose (50 mg/day)				↓ dose (25 mg/day)						
Vildagliptin									↓ dose (50 mg/day)										
Saxagliptin									↓ dose (2.5 mg/day)										
Linagliptin																			
Alogliptin									↓ dose (12.5 mg/day)				↓ dose (6.25 mg/day)						
GLP-1 receptor agonists																			
Exenatide									Caution										
Liraglutide																			
Lixisenatide																			
Dulaglutide																			
SGLT2 inhibitors																			
Dapagliflozin									Do not initiate										
Canagliflozin									Do not initiate ↓ dose (100 mg/day)										
Empagliflozin									Do not initiate ↓ dose (10 mg/day)										

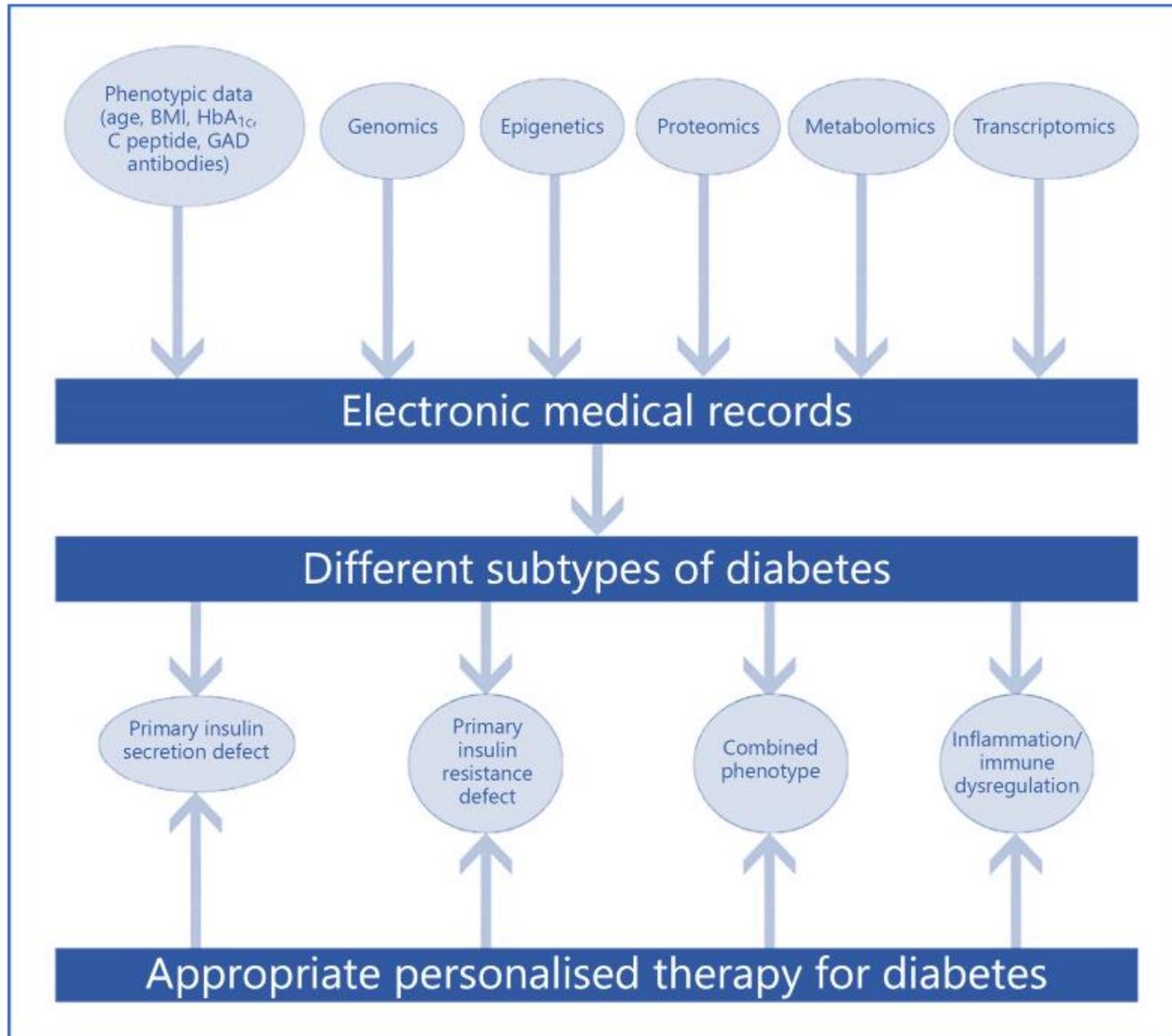
Diyabet Yönetiminde Kişiyeye Özgü Tedavi



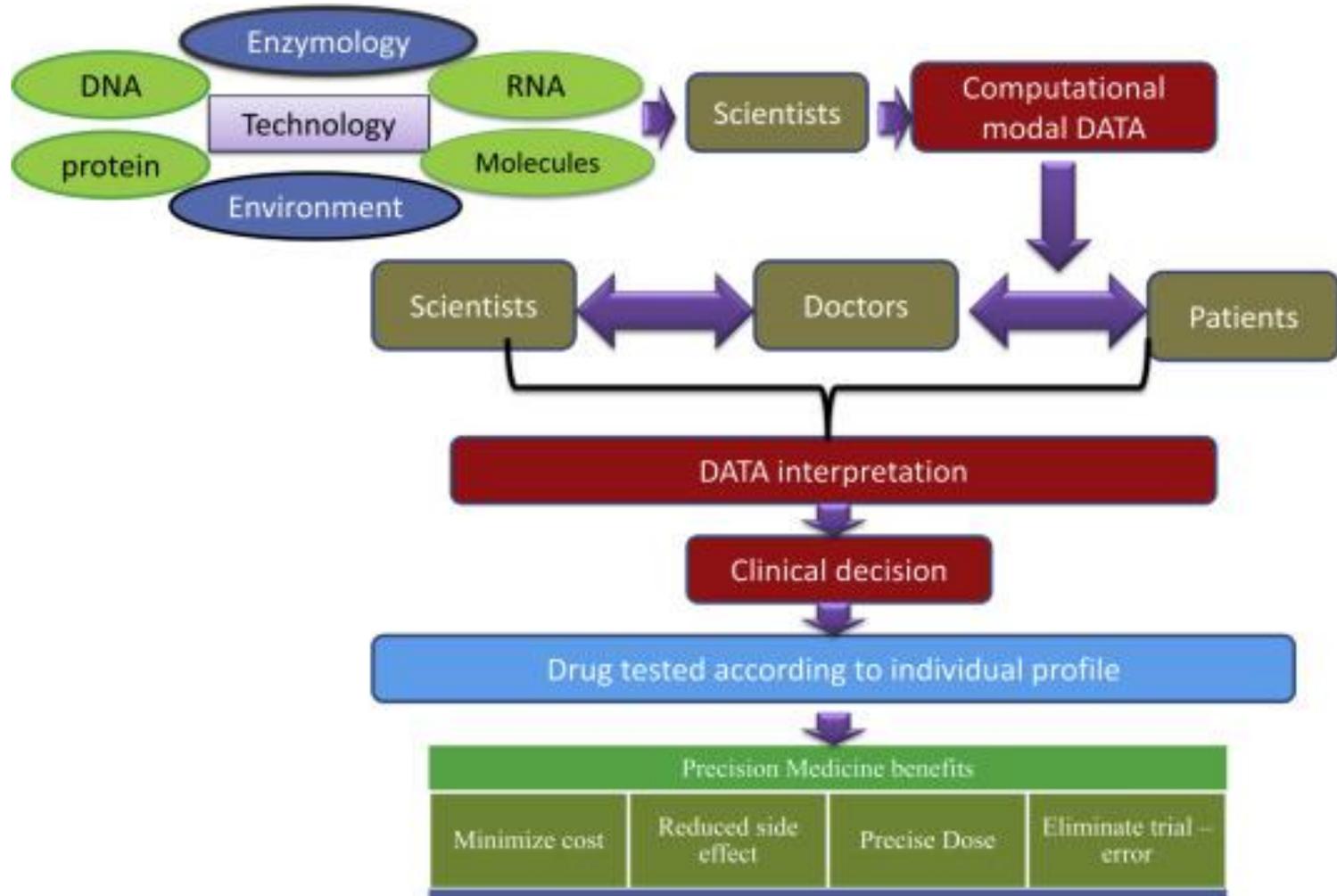
Tip 2 Diyabet Tipleri

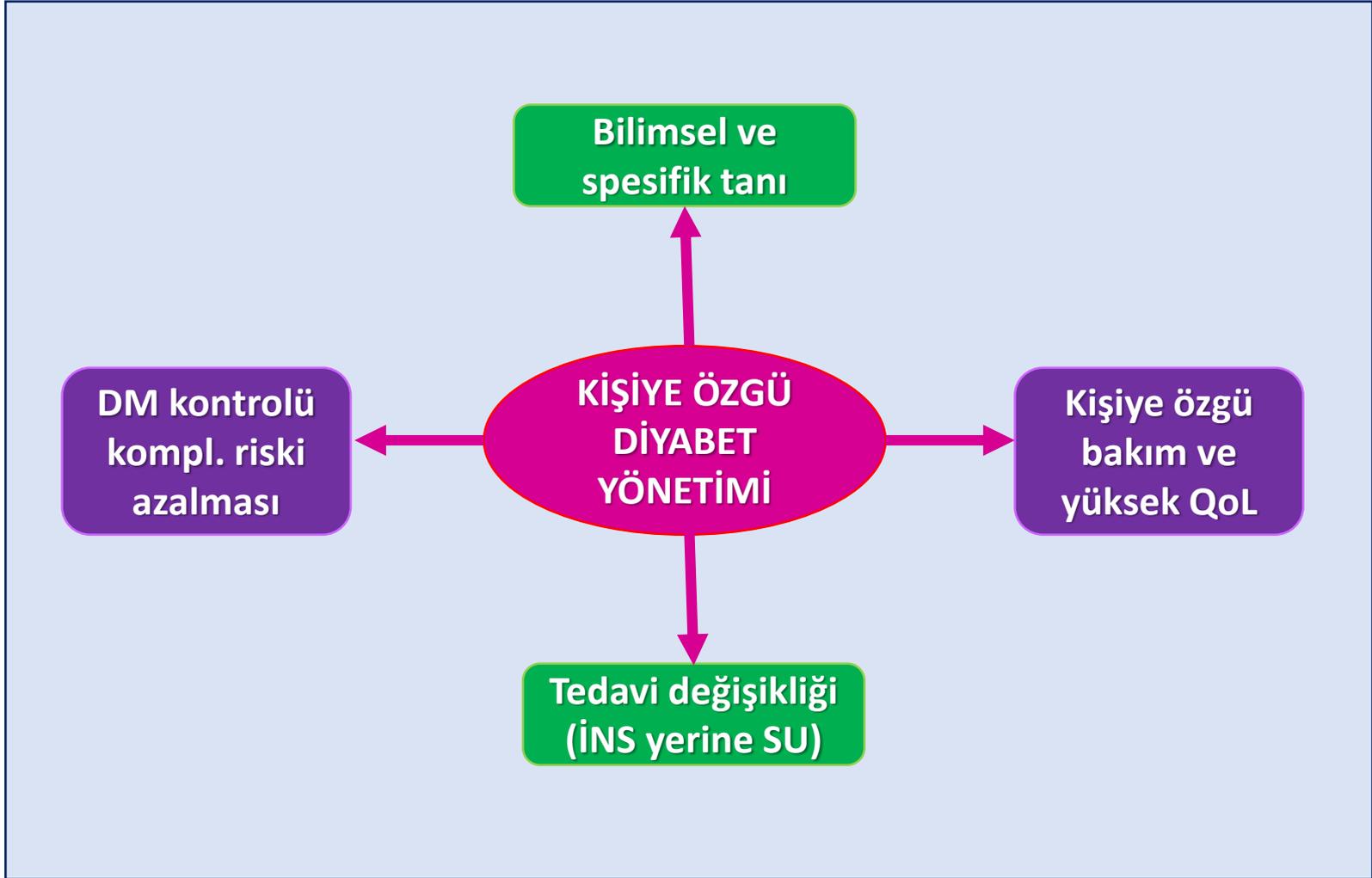


Kişiyeye Özgü Diyabet Tedavisi: Futuristik Model



Kişiyeye Özgü Tedavide Bütünleşik Model





- Diyabet yüksek morbiditesi, yaşam kalitesinde bozulma, engellilik ve mortalitesi nedeniyle küresel ölçekte önemli ve maliyetli bir sağlık sorunudur.
- Diyabetli insanların büyük çoğunluğu tip 2 diyabetlidir. Tip 2 diyabetin komplikasyonlarını azaltmak için geleneksel olarak uygulanan ana strateji sıkı glisemik kontrol sağlanmasıdır.
- Ancak nonfatal miyokard infarktüsü riskini azaltması dışında, sıkı glisemik kontrolün -ılımlı glisemik kontrol stratejilerine göre- mikro ve makrovasküler komplikasyonların riskini azaltmadığını gösteren kanıtlar vardır.
- Diğer taraftan sıkı glisemik kontrolün ciddi hipoglisemi, polifarmasi, yan etkiler ve maliyet gibi riskleri vardır. Kardiyovasküler sonuçlarındaki elde edilen veriler spesifik antidiyabetik ilaç gruplarının glisemik etkilerinden bağımsız olarak kardiyovasküler, renal ve mortalite sonuçlarının iyileştiğini göstermektedir.
- Bu nedenle tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde bir paradigma kayması olmuş ve glukosentrik yaklaşıma odaklanmak yerine kanıta dayalı, hasta merkezli bakım sunulmasına başlanmıştır.
- Öncelik sadece glisemik kontrole odaklanmak yerine, diyabet bakımına erişimi sağlamaya, glisemik hedefleri hastanın özelliklerine ve hastalık evresine uyumlu tutmaya, kısa ve uzun vadeli komplikasyonları en aza indirmeye, tedavi yükünü azaltmaya ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik olmalıdır.

Dikkatiniz ve sabrınız için teŖekkür ederim.

satman@istanbul.edu.tr

ilhan.satman@tuseb.gov.tr