

**KLİNİK
ENDOKRİNOLOJİ
VE
DİYABET DERNEĞİ**

**TİP 2 DİYABET
FARMAKOLOJİK
TEDAVİ
KILAVUZU**

2023



ISBN: 978-605-74516-0-6

Yenilenmiş 2. Baskı

Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

Kongre Kitabevi

Varlık Mah. 172. Sk. No: 12 / B Yılmaz Apt.
Muratpaşa / ANTALYA

Görsel Yönetmen

Hakan Korkmaz

Baskı ve Cilt

Neyir Matbaacılık Tanıtım Hizmetleri
Matbaacılar Sitesi 1341. Cad. No: 62 İvedikOSB /Ankara

Matbaa Sertifika No: 49891

Baskı Tarihi: 20 Eylül 2023

Telif Hakkı

Tip 2 Diyabet Farmakolojik Tedavi Kılavuzu 2023, 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 olsa 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

EDİTÖRLER KURULU

Mustafa Araz
Zeynel Beyhan
Habib Bilen
Hakan Korkmaz
Ş. Özgür Keşkek
Adnan Gökçel
Derun Taner Ertuğrul
Aliye Pelin Tütüncüoğlu

Prof. Dr. Emin Murat Akbaş; *Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Doç. Dr. Seydahmet Akın; *İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Sağlık Uygulama Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği*

Prof. Dr. Zübeyde Şebnem Aktaran; *Adana Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Mustafa Araz; *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Hasan Aydın; *Serbest Çalışan Hekim, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Aydoğan Aydoğdu; *International Medicana Hastanesi Ankara, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı*

Prof. Dr. Zeynel Beyhan; *Liv Hospital Gaziantep Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı*

Prof. Dr. Habib Bilen; *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Doç. Dr. Arzu Bilen; *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Emre Bozkırlı; *Acıbadem Sağlık Grubu, Adana Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları*

Uzm. Dr. Şerife Mehtap Boylubay; *Bartın Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı*

Prof. Dr. İlyas Çapoğlu; *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları*

Prof. Dr. Oğuzhan Deyneli; *Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Cevdet Duran; *Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Yunus Erdem; *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları/ Nefroloji Bilim Dalı*

Prof. Dr. Mehmet Ali Eren; *Lokman Hekim Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof.. Dr. A. Oktay Ergene; *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Derun Taner Ertuğrul; *Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Ramazan Gen; *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Adnan Gökçel; *Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Kamile Gül; *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Ahmet Kaya; *Özel Konya Büyükşehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı*

Prof. Dr. Şakir Özgür Keşkek; *Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Gürcan Kısakol; *Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Hakan Korkmaz; *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Doç. Dr. İrfan Nuhoglu; *Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Ayten Oğuz; *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Uzm. Dr. Sadettin Öztürk; *Abdülkadir Yüksel Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı*

Prof. Dr. Semir Paşa; *Çanakkale Medikal Park Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı*

Prof. Dr. Zeliha Fulden Saraç; *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı*

Prof. Dr. Ramazan Sarı; *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Funda Sarı; *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları / Nefroloji Bilim Dalı*

Prof. Dr. Kerem Sezer; *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Uzm. Dr. Osman Son; *Eskişehir Anadolu Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı*

Doç. Dr. Abdullah Taşlıpınar; *Ataşehir Medica Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı*

Prof. Dr. Bekir Tamer Tetiker; *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Uzm. Dr. Aliye Pelin Tütüncüoğlu; *İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı*

Prof. Dr. Kubilay Ukinç; *Liv Hospital İstanbul, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı*

Prof. Dr. Kürşat Ünlühizarcı; *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Hamiyet Yılmaz Yaşar; *Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı*

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 2023’ü” 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

1. GİRİŞ.....	1
2. TEDAVİ HEDEFLERİ VE İZLEM.....	2
3. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR	4
3.1. Metformin.....	4
3.2. Tiazolidindionlar	6
3.3. Alfa-glukozidaz İnhibitörleri	7
3.4. İnsülin Sekretagolar	8
3.4.1. Sülfonilüreler.....	8
3.4.2. Glinidler.....	9
3.5. DPP-4 İnhibitörleri	10
3.6. SGLT2 İnhibitörleri	11
3.7. Hazır Oral Antidiyabetik İlaç Kombinasyonları	12
4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR	13
4.1. GLP-1 Reseptör Agonistleri.....	13
4.2. İnsülinler.....	15
4.2.1. Kısa Etkili İnsülin.....	16
4.2.2. Hızlı Etkili İnsülinler.....	16
4.2.2.1. İnsülin Lispro	16
4.2.2.2. İnsülin Aspart.....	16
4.2.2.3. İnsülin Glulizin	16
4.2.3. Orta Etkili İnsülin	16
4.2.4. Uzun Etkili İnsülinler	17
4.2.4.1. İnsülin Detemir	17
4.2.4.2. İnsülin Glarjin (U-100)	17
4.2.5. Ultra Uzun Etkili İnsülinler.....	17
4.2.5.1. İnsülin Glarjin (U-300)	17
4.2.6. Hazır Karışım İnsülin Preparatları.....	18
4.2.7. Ko-formülasyon İnsülin	18
4.3. İnsülin ve GLP-1 RA Kombinasyonu	18
5. KLİNİK PRATİKTE C-PEPTİD	21

6. YENİ TANI TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ	21
6.1. A1c Düzeyine Göre Tedavi Yaklaşımı	21
6.2. Komplikasyon Hedefli Tedavi Yaklaşımı	23
6.2.1. Bilinen Vasküler Hastalık veya Yüksek Vasküler Risk	23
6.2.2. Kronik Böbrek Hastalığı	24
6.2.3. Kalp Yetersizliği	26
6.2.4. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	27
6.2.5. Stroke veya TIA Öyküsü	27
6.3. Komplikasyonsuz Yeni Tanı Diyabetlilerde Tedavi Yaklaşımı	27
7. BİLİNER TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ	29
7.1. OAD Kullananlarda Yoğunlaştırma	29
7.1.1. Monoterapi Kullananlarda	30
7.1.2. İkili OAD Kullananlarda	30
7.1.3. Üçlü OAD Kullananlarda	31
7.2. Enjektablı Tedavi ve Yoğunlaştırma	31
7.2.1. Bazal İnsülin Kullanan Hastalarda Tedavi Yoğunlaştırılması	34
7.2.2. Bazal-Plus İnsülin Kullananlarda Tedavi Yoğunlaştırılması	36
7.3. Hazır Karışım İnsülin Tedavisi	36
7.3.1. Günde 2 Kez Hazır Karışım İnsülin Tedavi Rejiminin Yoğunlaştırılması	37
7.3.1.1 Günde 3 Kez Hazır Karışım Rejimine Geçiş	37
7.3.1.2. Bazal-Bolus İnsülin Tedavisine Geçiş	38
7.4. Bazal-Bolus İnsülin Tedavisi	38
8. DİYABET VE AŞILAMA	39
SONUÇ VE ÖNERİLER	41

A1c	Hemoglobin A1c
BİA	Biyoelektrik İmpedans
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BPD/DS	Biliyopankreatik Diversiyon/Duodenal Switch
ÇDK	Çok Düşük Kalorili
DEXA	Dual-Enerji X-ışını Absorpsiyometrisi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin Ven Trombozu
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
ft4	Serbest Tiroksin
GÖRH	Gastroözefagial Reflü Hastalığı
GFR	Glomerül Filtrasyon Hızı
GH	Growth Hormon
GLP	Glukagon Benzeri Peptid
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
KPA-13	13-Valanlı Pnömonokok Konjuge Aşı
LAGB	Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bant
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
MGB	Mini Gastrik Bypass
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
NIR	Yakın Kızıl Ötesi Etkileşim

KISALTMALAR

OSAS	Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu
PTH	Parathormon
PPA-23	23-Valanlı Pnömonok Polissakkarit Aşısı
RT	Radyoterapi
RYGB	Roux-en-Y Gastrik Bypass
PKOS	Polikistik Over Sendromu
POMC	Pro-opiomelanokortin
SG	Sleeve Gastrektomi
SGLT2	Sodyum-glukoz ko-transporter-2
TBT	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TSA	Trisiklik antidepresanlar
TPO	Tiroid Peroksidaz
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

Tip 2 Diabetes Mellitus; insülin direnciyle birlikte bozulmuş veya yeteriz 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 oluşur. Bununla birlikte önemli bir hasta grubunda glisemik kontrolü sağlamak için farmakolojik tedaviye gerek duyulur. Güncel veriler ilaç tercihinde diyabetle ilişkili komplikasyon ve komorbiditelerin dikkate alınmasının önemini göstermiştir.

Bu kılavuz ülkemizde kullanılan 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. Ancak yaşlı, diyabet süresi uzun, yaşam beklentisi kısa, eşlik eden hastalıkları olan, hipogliseminin risk yaratacağı hastalarda daha yüksek A1c değerleri ($7-8\%$) hedeflenebilir. Hedefe mümkün olan en kısa sürede ulaşılmalıdır ($\leq 3-6$ ay). A1c izlemi glisemik regülasyon sağlanıncaya kadar 3 ayda bir, regülasyondan sonra 6 ayda bir yapılmalıdır. Hemoglobino-pati, anemi ve KBH gibi durumlarda A1c ölçümü yanıltıcı olabilir.

Glisemik izlemde Sürekli Glukoz Monitorizasyonu (SGM) da kullanılabilir. Özellikle insülin pompası kullanan, tekrarlayan ciddi hipoglisemisi olan veya hipoglisemiyi fark edemeyen hastalarda yılda en az 1-2 kez SGM kullanılması önerilir.

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

SGM Hedefleri:

- Hedef aralıkta geçen süre (glukoz aralığı 70-180 mg/dL) >%70,
- Hedef aralığın altında geçen süre
 - <70 mg/dL (seviye 1 hipoglisemi) <%4
 - <54 mg/dL (seviye 2 hipoglisemi) <%1
- Hedef aralığın üstünde geçen süre
 - 181-250 mg/dL (seviye 1 hiperglisemi) <%25
 - >250 mg/dL (seviye 2 hiperglisemi) <%5

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 (GIS) 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) ≥ 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 evre 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 GIS 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		Doz azalt (max. 1000mg/gün)	Kullanma	Kullanma
GLP-1 RA	Liraglutid			Güvenli		Kullanma
	Dulaglutid			Güvenli		Kullanma
	Exenatid		Güvenli		Kullanma	
	Lixisenatid		Güvenli		Kullanma	
SGLT2İ	Empagliflozin	Güvenli		Güvenli*	Kullanma	
	Dapagliflozin	Güvenli		Güvenli*	Kullanma	
DPP-4-i	Sitagliptin	Güvenli		50 mg/gün	25 mg/gün	
	Vildagliptin	Güvenli		50 mg/gün		
	Saksagliptin	Güvenli		2.5 mg/gün	Kullanma	
	Linagliptin			Güvenli		
SU/GLND	Glizlazid	Güvenli		Artmış hipoglisemi riski, doz azalt	Kullanma	
	Glimeperid	Güvenli		Artmış hipoglisemi riski, doz azalt	Kullanma	
	Repaglinid		Güvenli		Dozu % 50 azalt	
	Nateglinid		Güvenli		Dozu % 50 azalt	
TZD	Pioglitazon		Güvenli		Dikkatli kullan	
AGİ	Akarboz		Güvenli		Kullanma	
İnsülin		Güvenli		Artmış hipoglisemi riski		

Güvenli

Dikkatli Kullan

Kullanma

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 artışı, sıvı retansiyonu, ödem, maküla ödemi ve osteoporotik kemik kırığı riski artışı

Uyarılar: Osteoporozu olan hastalarda kırık riskini artırabilir. Açıklanamayan hematüri ve maküla ödemi olan hastalarda kullanılmamalıdır. İnsülin ile birlikte kullanıldığında zaman düşük dozda başlanmalıdır.

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

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

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 vardır.

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 bağırsak 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 Sekretagogları

3.4.1 Sülfonilüreler

Etki mekanizması: Pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını uyarak 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 artışı, 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 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)

3.4.2. 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 güvenle kullanılabilir (Tablo 2). Hipoglisemi ve kilo aldırıcı etkileri sülfonilürele 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, ileri evre karaciğer hastalığı.

	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)

* Ülkemizde monoformu ruhsatlı olmakla birlikte temin edilememektedir

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 tercih edilebilir.

Yan etkiler: Genellikle güvenlidirler. Nadiren eklem ağrısı ve grip benzeri semptomlara yol açabilir.

Uyarılar: Kalp yetersizliği 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)

3.6. 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: Daha önce aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olarak isimlendirilen vasküler hastalık, KY ve KBH'de olumlu sonuçları gösterilmiştir. Hipoglisemi riski düşüktür. Sistolik kan basıncında 2-4 mmHg düşüş ve 2-3 kg kadar kilo kaybı sağlarlar. Ürik asit düzeyini düşürürler.

Yan etkiler: İdrar yolları ve genital enfeksiyon, öglisemik ketoasidoz

Uyarılar: Hipotansiyon, poliüri, dehidratasyon ve LDL-kolesterol artışına yol açabilir. İdrar ile glukoz atılımını artırdığı için tam idrar tetkikinde glukoz pozitifliği beklenen bir bulgudur. Fournier gangreni ve kemik kırığı riski ülkemizde bulunmayan kanagliflozin için bildirilmiştir.

Kontrendikasyonlar: Gebelik, laktasyon, son dönem böbrek yetersizliği.

	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 kontrolüne katkı sağlarlar.

Kullanım şekli:

- **Eksenatid;** 2x5 µg/gün başlanır ve hastanın tolerans durumuna göre 1 ay sonra 2x10 µg/gün dozuna çıkılır.
- **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 çıkılır. Bu dozda etkin yanıt alınamayan hastalarda 3 mg ve 4.5 mg'lık dozlar da onaylanmıştır.
- **Semaglutid;** subkutan formu 0.25 mg/hafta başlanır ve hastanın tolerans durumuna göre 1 ay sonra 0.5 mg/hafta doza çıkılır. İhtiyaca göre 1 mg/hafta doza kadar titre edilebilir. Semaglutid'in oral formu 3 mg/gün dozda başlanır ve kahvaltıdan en az 30 dk önce alınır. 1 ay sonra 7 mg/gün doza çıkılır. Tolere edilebilirse 1 ay sonra 14 mg/gün doza titre edilir.
- **Tirzepatid;** Hem GLP-1 hem de GIP analogu olan dual bir agonistidir. Subkutan 2.5 mg/hafta dozda başlanır ve ilave glisemik kontrol ihtiyacına göre aylık 2.5 mg/hafta artışlarla 15 mg/hafta doza titre edilebilir.

A1c düşürücü etki: %1.0-1.5

4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

	Ticari Form	Doz Aralığı	Uygulama zamanı ve şekli
Eksenatid	5-10 µg	10-20 µg	Yemekten önceki 60 dk içinde günde 2 kez (en az 6 saat arayla), sc
Liraglutid	6 mg/mL	0.6-1.8 mg	Yemekten bağımsız günde 1 kez, sc
Dulaglutid	0.75-1.5 mg/0.5 mL	0.75-1.5 mg	Yemekten bağımsız haftada 1 kez, sc
Semaglutid	0.25-0.5-1 mg	0.25-1 mg	Yemekten bağımsız haftada 1 kez, sc
Tirzepatid	2.5-5-7.5-10-12.5-15 mg	2.5-15 mg	Yemekten bağımsız haftada 1 kez, sc
Semaglutid (Oral)	3-7-14 mg	3-7-14 mg	Yemekten en az 30 dk önce, günde 1 kez, oral

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

Tablo 4. İnsülin Preparatları ve Farmakokinetik Özellikleri

	Etki başlangıcı (dk)	Pik etki (saat)	Etki süresi (saat)
Hızlı etkili			
Lispro U100 Lispro U200 Aspart Glulizin ¹	5-15	1-2	3-4
Kısa etkili			
Regüler	30-60	2-4	6-8
Orta etkili			
NPH	60-120	4-10	10-16
Uzun etkili			
Detemir	1-4	6-8 (zayıf)	18-24
Glarjin U100	2-4	yok	~ 24
Ultra uzun etkili			
Glarjin U300	3-4	Yok	~36
Karışım			
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
Ko-formülasyon			
Degludek/Aspart 70/30	5 - 15	1 - 2	~42

1. Etki başlangıcı en hızlı olan.

4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

olarak, orta-uzun ve ultra uzun etkili insülinler ise bazal insülin olarak kullanılırlar.

4.2.1. Kısa Etkili İnsülin

Subkutan enjeksiyondan 30 dk sonra etkisi ortaya çıkan çözünebilir kristalli bir insülin (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 değiştirilmesi ile oluşur. Gebelikte kullanılabilir.

4.2.2.3. İnsülin Glulizin

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.

4.2.4.1. 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 U300 ve degludek mevcut olup, ülkemizde monoform olarak sadece glarjin U300 bulunmaktadır.

4.2.5.1. İnsülin Glarjin (U 300)

Glarjin U300 (Toujeo®), glarjin U100'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

4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

profiline sahiptir. Kararlı plazma konsantrasyonuna 72 saatte ulaştığı için doz değişimleri en az 3 günde bir yapılmalıdır. Glarjin U300'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 sağlarlar. Ülkemizde bulunan hazır karışım insülin preparatları ve özellikleri Tablo 4'te verilmiştir.

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 içermektedir (Ryzodeg). Öğün öncesi günde bir veya iki kez kullanılabilir. 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 U-100 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.

4. ENJEKTABL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

GLP1-RA-İnsülin Kombinasyonu	Ticari Form	Doz Aralığı	Alınma Zamanı
Glarjin U-100/ liksisenatid	100 U/mL + 33 µg /mL 100 U/mL+ 50 µg/mL	15-60 ünite İnsülin glarjin, 5-20 µg liksisenatid	Yemekten 1 saat önce (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 glarjin/10 µg liksisenatid başlanmış olur, Tablo 5). Öğünden önceki 1 saat içinde subkutan olarak günde bir kez uygulanır. Soliqua, AKŞ düzeylerine göre haftada 2-4 doz artırılarak veya azaltılarak titre edilir; 100 IU/50 µg'lık form maksimum 40, 100 IU/33 µg'lık form ise maksimum 60 doza kadar artırılabilir. Daha yüksek dozlarda alternatif tedavilere geçilme-lidir. Günde 2 kez bazal insülin kullanan diyabetli 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 ve zamanında insülin tedavisi gerekliliğini belirlemede yardımcı olabilir. Bu amaçla en az 8 saatlik açlık sonrası C-peptid düzeylerinin ölçülmesi yol gösterebilir. KBH yalancı yükseklığe, glukolipotoksisite 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 (≥ 2 enjeksiyon)
0.5-1.8	Oral antidiyabetik / GLP-1 RA + bazal insülin veya Çoklu insülin tedavisi (≥ 2 enjeksiyon)
>1.8	Çoklu oral antidiyabetik ve/veya insülin dışı enjektabl tedavi

Katabolik durumları olan hastalarda (kilo kaybı, hipertrigliseridemi, ketozis); A1c düzeyinden bağımsız olarak insülin, tedavinin bir parçası olmalıdır. Bu hastalarda bazal-bolus insülin tedavi rejimi uygun bir tercih olabilir. Öglisemi sağlandıktan yaklaşık 2-4 hafta sonra glukolipotoksisitenin düzelmesiyle birlikte beta hücre fonksiyonları da düzelir. Sonrasında, tedavi rejiminin basitleştirilmesi ve/veya oral ajanlarla tedaviye devam etmek mümkün olabilir. Bu nedenle, yeni tanı almış hastalarda C-peptid düzeyleri öglisemi sağlandıktan 2-4 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir. C-peptid düzeyine göre tedavi kararının verilmesi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Katabolik durumu olmayan hastalarda; tedavi planı A1c düzeyleri ve komplikasyon varlığına göre düzenlenir.

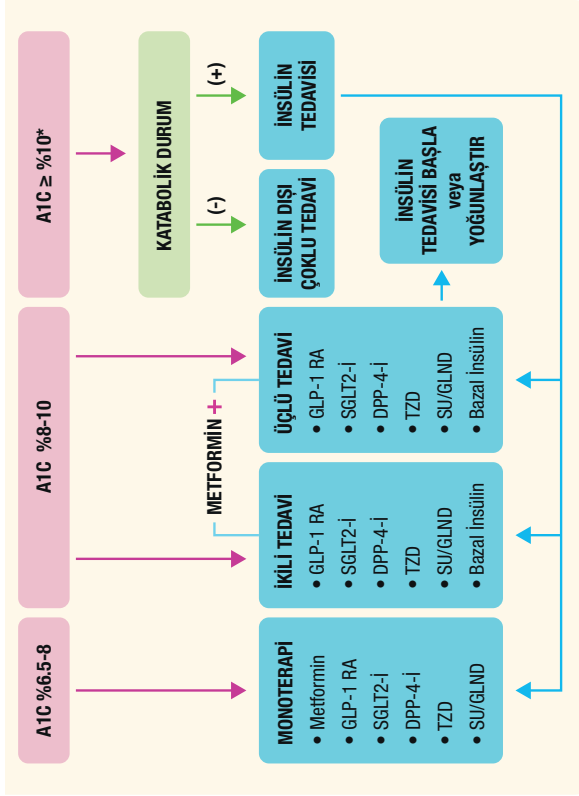
6.1. A1c Düzeyine Göre Tedavi Yaklaşımı

Monoterapi veya kombinasyon tedavisi başlama kararını vermede A1c düzeyi önemlidir (Tablo 7).

- A1c %6.5-8: Monoterapi
- A1c %8-10: İki veya 3 antidiyabetik ajanla kombinasyon
- A1c %10-12: İnsülin veya en az 3 antidiyabetik ajanla kombinasyon
 - Katabolik durumların olmadığı koşullarda insülin dışı çoklu tedavi rejimleri tercih edilebilir.
- A1c \geq %12 : İnsülin tedavi rejimleri
 - Çoklu insülin tedavi rejimleri öncelikli düşünülmelidir.

6. YENİ TANII TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

Tablo 7. Yeni Tanı Tıp 2 Diyabette A1c Hedefli Tedavi Algoritması (Komplikasyonsuz)



*A1c ≥ %12 olduğu durumlarda insülin tedavi rejimleri önceliklidir

6.2. Komplikasyon Hedefli Tedavi Yaklaşımı

Yeni tanı tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde ilk verilecek antidiyabetik ilacın seçiminde ‘*Komplikasyon Hedefli Tedavi Yaklaşımı*’ önerilir. Buna göre glisemik kontrol için komplikasyonlar üzerine faydası kanıtlanmış ilaçlar öncelikli olarak tercih edilir (Tablo 8).

6.2.1. Bilinen Vasküler Hastalık veya Yüksek Vasküler Risk

Vasküler hastalığı olan veya yüksek vasküler hastalık riskine sahip tip 2 diyabetlilerde antidiyabetik ajan olarak SGLT2 inhibitörü (empagliflozin ve dapagliflozin) ve/veya faydası kanıtlanmış GLP-1 RA (liraglutid, dulaglutid, semaglutid) öncelikli tercih edilmelidir.

KAH, serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalığını içeren vasküler hastalık, diyabetin en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Vasküler hastalık ve KY’in önlenmesi ve yönetimi için, tip 2 diyabetli tüm hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından yılda en az 1 kez sistematik olarak değerlendirilmelidir. Bu risk faktörleri arasında diyabet süresi, obezite/fazla kilo, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, ailede erken koroner arter hastalık öyküsü, KBH ve albüminüri varlığı yer alır. Diyabetli hastaların her kontrolünde sigara kullanımları sorgulanmalı ve sigarayı bırakması açısından motivasyon sağlanmalıdır. Hipertansiyonu olanlarda kan basıncı düzeyi <130/80 mmHg tutulmalıdır. Lipit yönetiminde LDL-kolesterol hedefi, vasküler hastalığı olanlarda <55 mg/dl, yüksek vasküler hastalık riskine sahip olanlarda ise <70 mg/dl önerilir.

Vasküler hastalığı veya yüksek vasküler hastalık riskine sahip olan tip 2 diyabetlilerde empagliflozin veya dapagliflozinin verilmesi kardiyovasküler olay riskini azaltmaktadır (EMPA-REG ve DECLARE). Ayrıca

6. YENİ TANİ TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

empagliflozin ek olarak kardiyovasküler ölüm riskini de azaltmaktadır (EMPA-REG). Diğer taraftan vasküler açıdan yüksek riske sahip kişilerde dapagliflozin kalp yetersizliği (KY) gelişimini önleyerek primer koruma sağlamaktadır (DECLARE).

Vasküler hastalık veya yüksek vasküler hastalık riski olan tip 2 diyabetlilerde GLP-1 RA (liraglutid, dulaglutid ve semaglutid) verilmesi bileşik majör kardiyovasküler olaylarda (MI, inme veya kardiyovasküler ölüm) ve kardiyovasküler mortalitede azalma sağlamaktadır (LEADER, REWIND, SUSTAIN-6, PIONER-6.)

Yüksek vasküler risk; 55 yaş üzerinde aşağıdaki risk faktörlerinden iki veya daha fazlasının varlığında tanımlanmıştır.

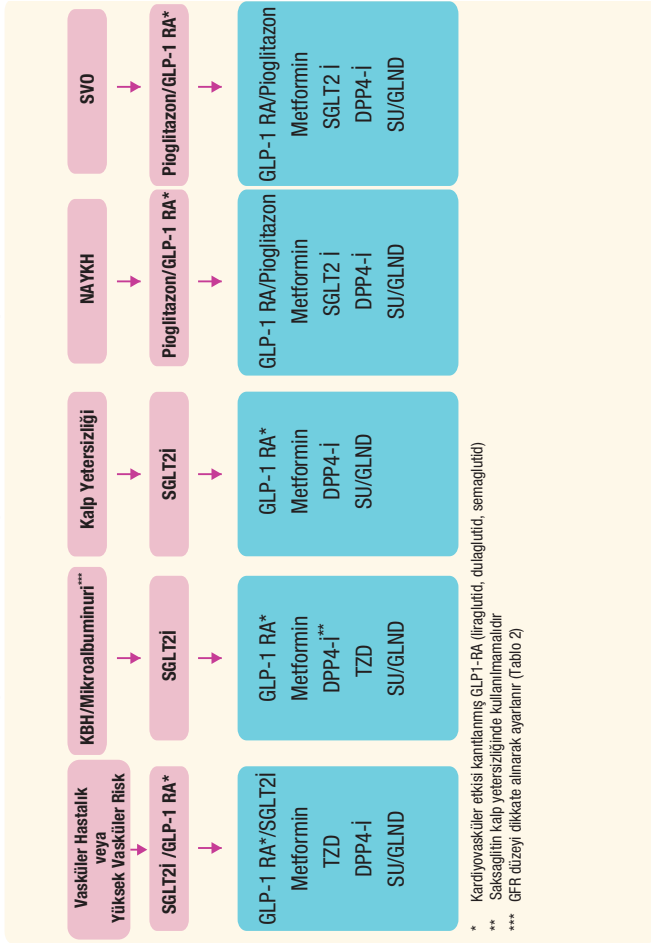
- Obezite,
- Hipertansiyon,
- Sigara kullanımı,
- Dislipidemi (LDL-kolesterol 130 mg/dL üzerinde veya statin kullanımı)
- Albüminuri

6.2.2. KBH (GFR <60 mL/dk veya albüminuri >30 mg/gün)

KBH veya mikroalbüminurisi olan tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin (dapagliflozin, empagliflozin) öncelikle tercih edilmesi önerilir.

Diyabetik böbrek hastalığı açısından tip 2 diyabetli hastalar tanı anından itibaren yılda en az 1 kez spot idrar mikroalbümin/kreatinin ve eGFR ile izlenmelidir. Kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır (<130/80

Tablo 8. Yeni Tanı Tip 2 Diyabette Komplikasyon Hedefli Tedavi Algoritması



6. YENİ TANİ TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

mmHg). Albüminürisi olanlara tolere edilebilen maksimum dozda ACEİ veya bir anjiyotensin reseptör bloker (ARB) verilmesi tavsiye edilir. eGFR <30 mL/dk/1.73 m²'de nefroloğa sevk edilmelidir.

Tolere edilebilen maksimum dozda ACEİ veya ARB ile tedavi edilen albuminürisi olan KBH'lı tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler sonuçları iyileştirmek ve KBH ilerleme riskini azaltmak için non-steroidal mineralokortikosteroid antagonisti olan finerenonun eklenmesi düşünülmelidir (FIDELIO-DKD ve FIGARO-DKD).

KBH'lı olan tip 2 diyabetli hastalarda eGFR ≥20 mL/dk/1.73 m²'de SGLT2 inhibitörleri KBH ilerlemesini ve kardiyovasküler olayları azaltmaktadır (DAPA-CKD ve EMPA-KIDNEY)

6.2.3. Kalp Yetersizliği

Düşük veya korunmuş EF'li KY olan tip 2 diyabetli hastalarda öncelikli olarak SGLT2 inhibitörü tercih edilmesi önerilir.

KY, kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanan morbidite ve mortalitenin bir başka önemli nedenidir. Tip 2 diyabetli hastaların %50'sinde KY gelişir. KY, düşük veya korunmuş EF'li olabilir. Semptomatik KY olan kişilerde pioglitazon ve/veya saksagliptin kullanımından kaçınılmalıdır.

Düşük EF'li KY olan tip 2 diyabetli hastalarda dapagliflozin ve empagliflozin hastane yatışlarını azaltmakta, dapagliflozin ayrıca kardiyovasküler ölümden de azalma sağlamaktadır (DAPA-HF ve EMPEROR-reduced) .

Korunmuş EF'li KY olan tip 2 diyabetli hastalarda dapagliflozin hastaneye yatış veya KY nedeniyle acil servis başvurusu veya kardiyovasküler ölüm olarak tanımlanan, kötüleşen KY bileşik sonuçlarında azalma sağlamaktadır (DELIVER). Korunmuş EF'li KY olan

tip 2 diyabetli hastalarda empagliflozin kardiyovasküler ölüm veya KY nedeniyle hastane yatışlarında azalma sağlamaktadır (EMPERA-Preserved).

6.2.4. NAYKH

NAYKH olan tip 2 diyabetli hastalarda tiyazolidindion (pioglitazon) ve faydası gösterilmiş GLP-1 RA (liraglutid, semaglutid) ilk tercih antidiyabetik ajan olarak düşünülmelidir..

6.2.5. İnme veya TİA Öyküsü

Serebrovasküler olay (SVO) geçiren tip 2 diyabetli hastalarda ilk tercih antidiyabetik olarak Pioglitazon veya GLP-1 RA düşünülmelidir.

SVO geçiren tip diyabetli hastalarda pioglitazon veya yararı kanıtlanmış GLP-1 RA (dulaglutid ve semaglutid) eklenmesi SVO'nun tekrarlama riskini azaltmaktadır.

6.3. Komplikasyonsuz Yeni Tanı Tip 2 Diyabetlilerde Tedavi Yaklaşımı

Komplikasyonların yokluğunda ilk önerilen antidiyabetik ilaç metformindir. Metformin, düşük dozda başlanır ve tolere edilebilen maksimum doza birkaç hafta içinde titre edilir. Metforminin tolere edilemediği veya kontrendike olduğu durumlarda monoterapide kullanılacak ilacın seçilmesinde hastanın klinik özellikleri dikkate alınır. Ayrıca kombinasyon tedavisinde kullanılacak ilaç seçiminde de aynı durum göz önünde bulundurulmalıdır. Fazla kilolu ve obez kişilerde kilo verdirici ve/veya kilo üzerine nötr etkili ilaçların eklenmesi önerilir. Hipogliseminin risk yaratacağı hastalarda ise hipoglisemi riski düşük ilaçlar tercih edilmelidir. İlaç tercihinde antidiyabetik ilacın etkinliği ve potansiyel yan etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 9).

6. YENİ TANII TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

Tablo 9. 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
GIS	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
NAYKH	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

7. BİLİNER TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

Bilinen tip 2 diyabetli hastalarda, tedavinin her basamağında komorbid durumlar ve komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Glisemik hedefler sağlanmış olsa bile komplikasyon varlığında komplikasyon üzerine faydası kanıtlanmış antidiyabetik ilacın başlanması önerilir. Tedavi yoğunlaştırılması, hipoglisemi riskine neden oluyorsa ilaç değişimi yapılmalıdır. A1c düzeyleri hedef değerlerin üzerinde olanlarda ise komplikasyon ve komorbid durumlar üzerine yararlı etkisi olan ilaçlar eklenmelidir. Hipoglisemi riski veya öyküsü olan hastalarda hipoglisemi riskini arttıran ilaçlar tercih edilmemelidir.

Bilinen tip 2 diyabetli hastaların A1c düzeyleri 3-6 ay arayla izlenmelidir. Her kontrolde kullanılan antidiyabetiklerin etkinlik ve yan etkileri değerlendirilmelidir. Tip 2 diyabet progresif bir hastalık olduğundan, glisemik hedeflerin sürdürülmesi için genellikle zaman içinde kombinasyon tedavisi gerekebilmektedir. Bireyselleştirilmiş hedef A1c'ye ulaşmak için antidiyabetik ilaçların doz titrasyonları ve/veya tedavi yoğunlaştırılması yapılmalıdır. Ayrıca glisemik hedeflere daha hızlı ulaşmak ve daha uzun süre hedef düzeyde tutmak için erken dönemde kombinasyon tedavisinin yararını gösteren kanıtlar da mevcuttur (VERİFY). Tedavi yoğunlaştırılırken YTD tekrar gözden geçirilmelidir. Aynı etki mekanizmalarına sahip antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımları (örneğin sülfonilüreler ve glinidler veya DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 RA) ile ilgili etkinlik ve güvenlik çalışmaları olmaması ve olası yan etki artışı nedeniyle önerilmemektedir.

7.1. OAD Kullananlarda Yoğunlaştırma

Yoğunlaştırmada verilecek OAD sayısı ve/veya enjektabl tedavi karında A1c düzeyleri dikkate alınır (Tablo 10).

7. BİLİLEN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

Tablo 10. Bilinen Diyabeti Olanlarda A1c Düzeylerine Göre Tedavi Yoğunlaştırılması

A1c (%)	Monoterapi	İkili	Üçlü
7-7.5	YTD ± Akarboz / Metformin 2550 mg/gün çıkarılabilir		
7.5-8.5	+ 1 OAD / GLP-1 RA	+ 1 OAD/ EAD*	EAD*/ ± 1 OAD
8.5-10	+ 1-2 OAD**/ EAD*	+1-2 OAD**/ EAD*	EAD*/ Çoklu insülin
≥10	EAD* / Çoklu insülin	Çoklu insülin	Çoklu İnsülin (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).

7.1.1. 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. Komplikasyon yokluğunda bu düzeylerde akarboz eklenebilir veya kullanıyorsa 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 ≥%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. Komplikasyon yokluğunda 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.

A1c \geq 10 ise çoklu insülin rejimi, tedavinin 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. Komplikasyon yokluğunda tedaviye akarboz eklenebilir veya kullanıyorsa metformin maksimum doza çıkılabilir.

A1c %7.5-8.5 arasında ise 1 enjektabl ve/veya 1 oral antidiyabetik, tedaviye 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 rejimi, tedavinin bir parçası olmalıdır.

7.2. Enjektabl Tedavi ve Yoğunlaştırma

Glisemik kontrolün yoğunlaştırılmasına ihtiyaç duyan ve halihazırda 3 veya 4 oral antidiyabetik tedavi alanlarda kullanılmıyorsa ilk tercih GLP-1 RA olmalıdır. GLP-1 RA eklenmesine rağmen hedef kan şekere ulaşamayan 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.

7. BİLİNEREN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

A1C \geq %10 ve/veya glikoz değerleri \geq 300 mg/dL ve kilo kaybı gibi katabolik semptomlar mevcutsa insülin tedavi rejimleri öncelikle tercih edilmelidir.

Tedaviye bazal insülin ekleneceği durumlarda;

A1c %7-8 arasında ise 10 IU veya 0.1-0.2 IU/kg,

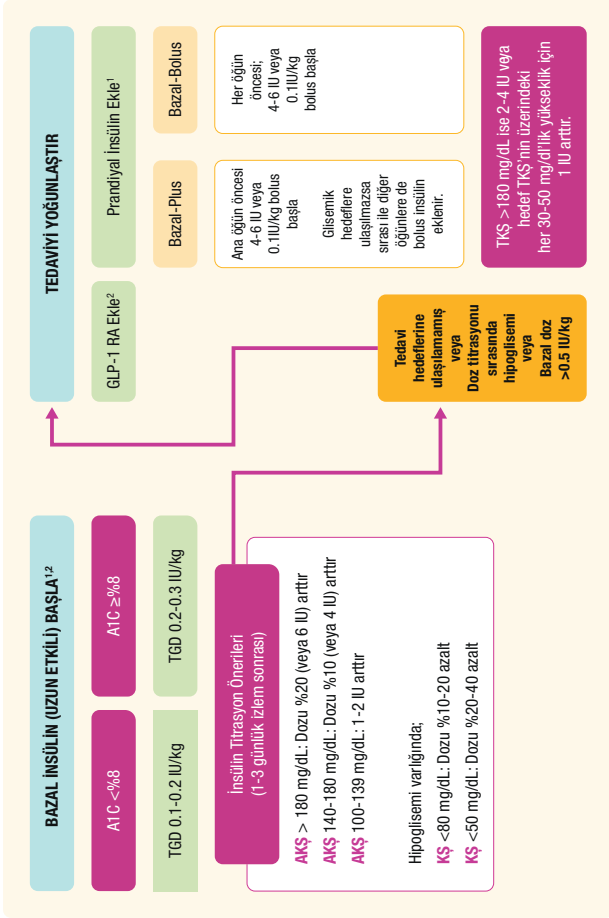
A1c \geq %8 ise 0.2-0.3 IU/kg başlanır (Tablo 10).

Bazal insülin olarak NPH, detemir, glarjin U100 ve glarjin U300 kullanılabilir. Hipoglisemi riskini azaltmak için NPH yerine detemir, glarjin veya glarjin U300 gibi analog insülinler kullanılabilir. Hipoglisemi riski veya öyküsü olan hastalarda glarjin U300 tercih edilebilir. Yüksek doz bazal insülin ihtiyacı (>0.5 IU/kg) olan hastalarda toplam doz ikiye bölünebilir veya glarjin U300'e geçilebilir.

AKŞ hedefine ulaşana kadar bazal insülin dozu 1-3 günde bir titre edilir. Titrasyonun nasıl yapılacağı Tablo 10'da 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 U300 tedavisine geçilebilir.

7. BİLİNEN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

Tablo 11. Enjektabl Tedavi Yönetimi



¹ Uygun hastalarda ko-formülasyon başlanabilir.

² Sabit oranlı GLP-1 RA+bazal insülin kombinasyonu da tercih edilebilir

7. BİLİNER TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

7.2.1. Bazal İnsülin Kullananlarda Tedavi Yoğunlaştırılması

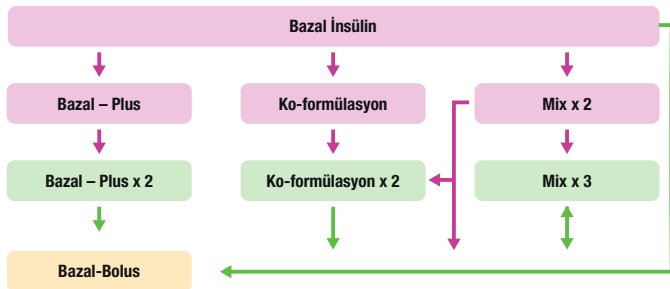
Bazal insülin kullananlarda aşırı bazalizasyondan kaçınmak için şu durumlarda tedavi yoğunlaştırılmalıdır:

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

VKİ ≥ 27 kg/m² 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.

Bazal insülin \pm GLP-1 RA kullanan hastalarda tedaviye tekli veya çoklu bolus insülin eklenir. Bolus insülin eklenmesi durumunda, kullandığı GLP-1 RA kesilir. Bolus insülin, günün en fazla yenilen öğünü

Tablo 12. Bazal İnsülin Kullanan Hastalarda Tedavi



7. BİLİNEN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

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 11'de 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 12).

Bu yaklaşımların avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Örneğin, bazal-plus/bolus insülin tedavi rejimi düzensiz yemek yiyen hastalar için esneklik sağlarken, hazır karışım insülin ve ko-formülasyon insülin tedavisi kullanımı kolay ve uygulanabilir bir tedavi rejimi sağlar (Tablo 13). 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.

Tablo 13. 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. BİLİNEREN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

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.

7.3. 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 14). Öğün öncesi kan şekeri hedeflerine ulaşmaya çalışılırken hipoglisemi görülürse veya AKŞ hedeflerine ulaşılmasına rağmen A1c hedefine ulaşılamamışsa tedavi yoğunlaştırılır. Bu amaçla günde 3 kez hazır karışım insülin veya bazal-bolus insülin tedavi rejimlerine geçilebilir (Tablo 12).

Tablo 14. Karışım /Ko-formülasyon İnsülin Doz Titrasyon 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 de uygulanabilir, ancak 3-7 günlük 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 paylaştırılır. 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 ayarlanır (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 paylaştırılır. 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 3×8 IU şeklinde bolus insülin olarak öğün öncesi uygulanır.

İnsülin tedavi rejimlerinin diğer antidiyabetik ilaçlarla kombinasyonu ile ilgili kullanım ilkeleri Tablo 15'de belirtilmiştir.

7. BİLİNER TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNETİMİ

Tablo 15. İnsülin Tedavi Rejimlerinin Diğer Antidiyabetik İlaçlarla Kombinasyonu

	Bazal	Bazal Plus	Premiks	Bazal Bolus
Metformin				
SGLT2-İ				
GLP-1 RA				
DPP4-İ				
TZD				
SÜ				
Glinidler				
AGİ				

■ Güvenli
 ■ Dikkatli kullan
 ■ Kullanma
 ■ Endikasyonu yok

8. DİYABET VE AŞILAMA

Tüm diyabetlilere yılda bir kez influenza aşısı yapılmalıdır. Grip aşısının ideal zamanı grip mevsiminden kısa bir süre öncedir (10-15 gün). Bu nedenle ekim başından kasım ortasına kadar aşılanma uygun olacaktır.

Tüm diyabetlilere ayrıca pnömokok aşısı da uygulanmalıdır. Pnömokok aşısı yılın herhangi bir zamanı yapılabilir; influenza aşısı ile birlikte yapılmasında sakınca yoktur. Ülkemizde pnömokok aşısı olarak 13 valanlı pnömokok konjuge aşı (KPA-13) ve 23 Valanlı Pnömokok Polisakkarit Aşısı (PPA-23) bulunmaktadır.

Diyabetli hasta daha önce herhangi bir pnömokok aşısı ile aşılanmamışsa (pnömokok aşısı geçmişi bilinmeyen bireyler de hiç pnömokok aşısı olmamış olarak kabul edilirler) önce KPA-13 ve en az 1 yıl sonra PPA-23 aşısı uygulanır. PPA-23 60-65 yaş arasında yapılanlarda aşı 65 yaş sonrası 1 doz tekrarlanır (ilkinden 5 yıl sonrasında, örneğin ilk aşı 62 yaşında yapılmışsa 67 yaşında tekrarlanır).

Diyabetli hasta daha önce PPA-23 ile aşılanmışsa en az 1 yıl sonra KPA-13; daha önce KPA-13 ile aşılanmışsa en az 1 yıl sonra PPA-23 ile aşılanır. PPA-23 aşısı 65 yaş üzerinde ilk dozdan en az 5 yıl sonra olmak üzere tekrarlanır.

Diyabetli hasta 65 yaşından önce her iki aşısı da (KPA-13 ve PPA-23) olmuş ve 65 yaşından büyük ise ilk PPA-23 aşısının üzerinden en az 5 yıl geçmek şartıyla ikinci doz PPA-23 ile aşılanır.

Daha önce aşılanmamış 60 yaş altı tüm diyabetlilere Hepatit B aşısı uygulanmalıdır. Altmış yaş ve üzeri diyabetlilerde aşının koruyuculuğu düşük olmakla birlikte Hepatit B aşısı yapılabilir.

Elli yaş ve üzeri diyabetlilere 2-6 ay ara ile iki doz Herpes zoster aşısı da uygulanabilir.

Diyabetli hastada aşılama önerileri Tablo16'da verilmiştir.

Ülkemizde İnfluenza ve PPA-23 SGK kapsamında karşılanırken, KPA-13 Ulusal Genişletilmiş Bağışıklama Programı çerçevesinde Aile Sağlık Merkezleri ve kurumlardaki aşı polikliniklerinde hastalık raporundan bağımsız ücretsiz olarak yapılmaktadır.

Tablo 16. Diyabetli hastada aşılama önerileri

Aşı	Doz
İnfluenza	Yılda 1 kez
Pnömonokok	KPA-13; Tek doz
	PPA-23; Tek doz, 65 yaş sonrası doz tekrarı*
Hepatit B	3 doz; 0,1,6. ay
Herpes zoster	≥50 yaş, 2 doz / 2-6 ay

*İlk dozdan 5 yıl sonra

Yeni Tanı Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi

İlk tercih edilecek antidiyabetik ilacın belirlenmesinde diyabetle ilişkili komplikasyon varlığı göz önüne alınır.

- **Komplikasyon varlığında** '*Komplikasyon Hedefli Tedavi Yaklaşımı*' izlenir. Buna göre;
 - Bilinen vasküler hastalık veya bu açıdan maskeler yüksek riskli kişilerde SGLT2 inhibitörü ve/veya etkisi kanıtlanmış GLP-1 RA
 - KY (düşük veya korunmuş EF'li) varlığında SGLT2 inhibitörü
 - KBH ve/veya albuminuri durumunda SGLT2 inhibitörü
 - NAYKH varlığında pioglitazon veya etkisi kanıtlanmış GLP-1 RA
 - Stroke veya TIA öyküsü olanlarda pioglitazon veya etkisi kanıtlanmış GLP1 RA
- **Komplikasyon yokluğunda** ilk tercih antidiyabetik ajan metformin olmalıdır. Kombinasyon tedavisinde verilecek antidiyabetik ilaç seçiminde hastanın klinik özellikleri, ilacın etkinlik ve potansiyel yan etkisi gibi durumlar dikkate alınır.

Monoterapi veya kombinasyon tedavisi kararının verilmesinde A1c düzeyi dikkate alınır

- A1c %6.5-8: Monoterapi
- A1c %8-10: İki veya 3 Antidiyabetik Ajanla Kombinasyon
- A1c %10-12: İnsülin veya en az 3 Antidiyabetik Ajanla Kombinasyon
- A1c \geq 12: Çoklu insülin tedavi rejimi

Bilinen Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi

Tedavinin her basamağında komplikasyonlar ve komorbid durumlar göz önüne alınır.

Komplikasyon varlığında; faydası kanıtlanmış ilaçlar tedavide yer alır.

Komplikasyon yokluğunda; hastanın klinik özellikleri, ilacın etkinlik ve potansiyel yan etkisi dikkate alınır.

Enjektabl Tedaviye Geçiş

Enjektabl tedavi olarak öncelikli GLP-1 RA eklenir. GLP-1 RA kullanıma rağmen hedef A1c düzeyine ulaşamayan hastalarda bazal insülin eklenir veya sabit karışımli 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.



