



*Tip 2 diyabette insülin tedavisi kararı: Başlama ve kesme kriterleri*

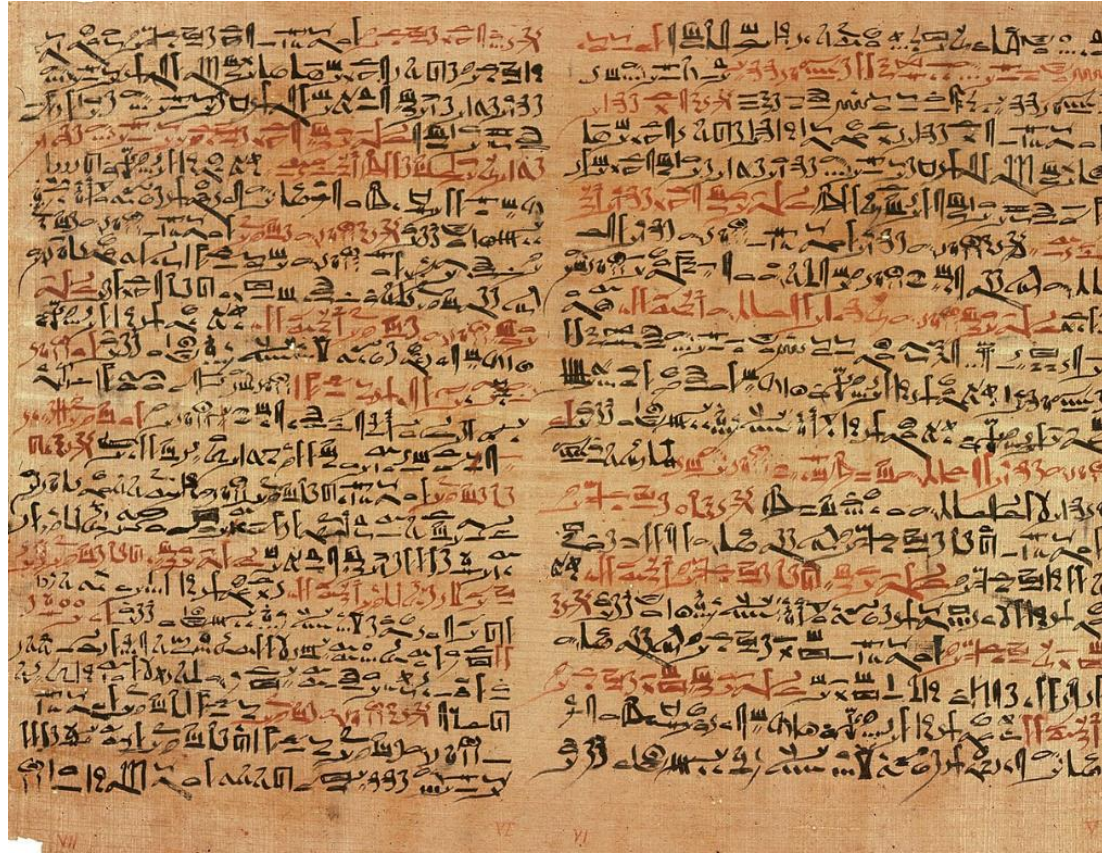
Dr. Yaşar Sertbaş

31.10.2024

Diabetes mellitus varlığı, antik çağlardan beri bilinmektedir.

Diyabete ilişkin en eski kayıtlar, MÖ yaklaşık 1500 yılına kadar uzanır ve bu kayıtlar, Georg Ebers tarafından 1874 yılında yayımlanan **Ebers Papirüsü**'nde belirtilmiştir.

- \* **110 sayfa** içermekte olup yaklaşık **20 metre** uzunluğundadır,
- \* Çeşitli hastalıklar için yaklaşık **700 reçete** barındırır.



Examples of remedies in the Ebers Papyrus include:

- **Birth control:** "To prevent conception, smear a paste of dates, acacia, and honey to wool and apply as a pessary."<sup>[7]</sup>
- **Diabetes mellitus:** "Drink a mixture including elderberry, asit plant fibres, milk, beer-swill, cucumber flowers, and green dates."
- **Şeker hastalığı :** " Mürver , asit bitki lifleri, süt , bira suyu, salatalık çiçekleri ve yeşil hurma içeren bir karışım için . "



- 1921'de, Kanadalı Doktor Frederick Banting ve Araştırma Asistanı Charles Best ilk defa köpeklerde insülin kullanmışlardır.



- 1922'de, Leonard Thompson (17 Temmuz 1908 – 20 Nisan 1935) ilk defa insan üzerinde kullanılmıştır.







Tarih	İnsülin Türü	Piyasa Adı
1921	İlk insülin keşfi (hayvan insülini)	Yok (hayvan kaynaklı)
1923	Ticari hayvan insülini	Iletin
1936	NPH (Neutral Protamine Hagedorn) insülini	NPH
1950	Lente insülin	Lente
1978	Genetik mühendislikle rekombinant insan insülini	Humulin
1996	Lispro insülini (hızlı etkili analog)	Humalog
1999	Aspart insülini (hızlı etkili analog)	NovoRapid
2000	Glargin insülini (uzun etkili bazal analog)	Lantus
2004	Glulisin insülini (hızlı etkili analog)	Apidra
2005	Detemir insülini (uzun etkili bazal analog)	Levemir
2014	İnhale insülin	Afrezza
2015	Degludec insülini (uzun etkili bazal)	Treshiba- (Ryzodec)



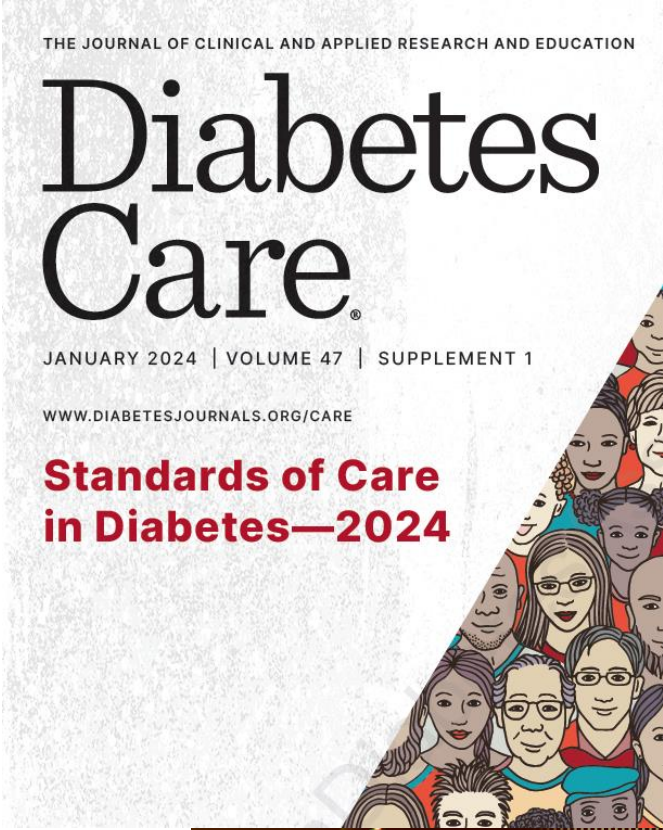
# İnsülin Kullanım Endikasyonları

## .Tip 1 Diabetes Mellituslu hastalar

\* Çoğu tip 1 diyabetli yetişkini, sürekli subkutan insülin infüzyonu (insülin pompası) veya prandiyal (öğün öncesi enjeksiyon veya inhalasyon) ve bazal insülinin günlük çoklu dozları ile tedavi edin. (A)

\* Çoğu tip 1 diyabetli yetişkin için, hipoglisemi riskini en aza indirmek amacıyla insülin analogları (veya inhalasyon yoluyla uygulanan insülin) tercih edilmelidir. (A)

\* Tüm tip 1 diyabetli yetişkinlerde otomatik insülin verme sistemleri (AID) göz önünde bulundurulmalıdır. (A)



## İnsülin Kullanım Endikasyonları

. Başlangıçta yavaş seyirli yetişkinin otoimmün diyabeti (LADA : Latent autoimmune diabetes of adults)

- Diyabet başlangıç yaşınının 30'un üzerinde olması (genellikle 50 yaşından önce ortaya çıkar)
- Adacık otoantikörlerinin pozitif bulunması (anti-GAD en sensitif belirteçtir. Diğer otoantikörler (ICA, IA-2A, ZnT8A ve tetraspanin 7) daha az sıklıkta pozitif bulunabilir)
- Diyabet başlangıcında insülin gerektirmemesi (diyabet tanısından itibaren 3-6 ay insülin ihtiyacı olmaz)
- Ailede ya da bireyin kendisinde otoimmün hastalık öyküsü olması
- Tip 2 diyabet ile karşılaştırıldığında metabolik sendrom komponentlerinin bulunmaması veya hafif düzeyde olması (HOMA-IR, BKİ ve kan basıncı daha düşük; HDL-kol normaldir)
- Tip 2 diyabete benzer KVH sonuçlarınının bulunması
- C-peptid seviyesinin tip 1 diyabete kıyasla daha yavaş azalması
- Tanı sırasında DKA/ketozis bulunmaması

# İnsülin Kullanım Endikasyonları

## . Tip 2 Diyabetli hastalarda

- Kan şeker regülasyonunun sağlanamaması :
- Tip 2 diyabetli yetişkinlerde, mevcut glikoz düşürücü tedaviye veya hastalık aşamasına bakılmaksızın, eğer sürekli katabolizma belirtileri varsa (örn. beklenmeyen kilo kaybı, poliüri, polidipsi)
- İnsülin dışı ikili veya üçlü hiperglisemik ajanların uzun süreli (en az 3 ay) kullanılmasına rağmen glisemik kontrolün sağlanamaması (HbA1c seviyesi %7.5) durumunda insülin, tek başına veya oral ajanlarla kombinasyon halinde düşünülür)
- Kan şekeri seviyeleri çok yüksekse (örn. A1C > %10 [ $> 86$  mmol/mol] veya kan şekeri  $\geq 300$  mg/dL [ $\geq 16.7$  mmol/L]) mutlak insülin tedavisi düşünülmelidir.

# İnsülin Kullanım Endikasyonları

Hiperglisemik aciller

Diyabetik ketoasidoz

Hiperozmolar hiperglisemik durum

Latboratuvar Özellikleri	DKA (Diyabetik Ketoasidoz)			HHS (Hiperosmolar Hiperglisemik Durum)
	Hafif	Orta	Şiddetli	
Plazma Glukoz (mg/dL)	≥250 veya diyabet öyküsü	≥250 veya diyabet öyküsü	≥250 veya diyabet öyküsü	≥600
Plazma Glukoz (mmol/L)	≥11.1	≥11.1	≥11.1	≥33.3
Arteriyel pH	>7.25 ve <7.30	7.0 - 7.25	<7.0	≥7.30
Serum Bikarbonat (mEq/L)	15 - 18	Eki.15	<10	≥18
İdrar Ketonları	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum Ketonları - Nitroprussid Reaksiyonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum Ketonları - Beta-hidroksibutirat Enzimatik Testi (normal aralık <0.6 mmol/L)	3 - 6 mmol/L	3 - 6 mmol/L	>6 mmol/L	<3 mmol/L
Etkili Serum Osmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon Açığı	>10	>12	>12	Değişken
Duyusal veya Mental Durum Değişikliği	Uyanık	Uykulu veya sersemlemiş	Stupor/koma	Stupor/koma



iv. Regüler (kısa etkili) insülin, 0.10-0.14 IU/kg bolus



0.1 IU/kg/sa. iv infüzyon - Bolus verilmemişse 0.14 IU/kg/sa. iv infüzyon



İlk saatte PG %10 düşmezse klinik duruma göre insülin infüzyon dozunu artır



Glisemi < 200-250 mg/dl ise % 5 dekstroz (150-250 ml/sa.) ekle



İnsülin infüzyonunu düşür (0.02-0.05 IU/kg/sa.). DKA düzelinceye (pH >7.3, HCO<sub>3</sub> >15 mmol/L oluncaya) dek infüzyonu sürdür. Oral beslenmeye geçince cilt altı insüline başla, ilk 2 sa. infüzyona devam et. Predispozan faktörleri araştır ve varsa tedavi et.

# İnsülin Kullanım Endikasyonları

- Akut miyokard infarktüsü (MI)
- Akut, ateşli sistemik hastalıklar
- Major cerrahi operasyonlar

Kontr-regülatuar hormonların (kortizol, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler)

salgılanmasını artırır;

- insülin salgısının azalmasına,
- insülin direncinin artmasına,
- Periferik glikoz kullanımının azalmasına,
- Lipoliz ve proteolizin artmasına neden olur.

# İnsülin Kullanım Endikasyonları

Perioperatif veya hastane ortamlarında oral antihyperglisemik ve insülin dışı enjektabl ilaçların güvenilirliği ve etkinliği konusunda endişeler bulunmaktadır.

- **Metformin**, böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda veya intravenöz kontrast kullanımında laktik asidoz gelişimine yol açabilir.
- **Sülfonilüreler ve diğer insülin sekretagogları** hipoglisemi riski taşırken,
- **Sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri**, açlık veya akut hasta durumlarında euglisemik ketoasidoz riski taşır.
- **Glukagon-benzeri peptid-1 reseptörü (GLP-1) agonistleri**, gastrik boşalımı geciktirerek bulantı ve kusmayı kötüleştirme potansiyeline sahiptir.

## İnsülin Kullanım Endikasyonları

- Gebelik ve laktasyonda:

- Primer olarak sadece diyet ve egzersiz ile  $> \% 80$  kontrol sağlanır.
- Hedeflenen değerlere 2 hafta içinde ulaşılamazsa insülin tedavisine başlanmalıdır.

	İnsülin kullanmayan gebe	İnsülin kullanan gebe
HbA1c	$< \% 6-6.5$ (42-48 mmol/mol)	$< \% 6-6.5$ (42-48 mmol/mol)
Açlık ve öğün öncesi PG	$< 95$ mg/dL	70-95 mg/dL
1.sa. PG	$< 140$ mg/dL	110-140 mg/dL
2.sa. PG	$< 120$ mg/dL	100-120 mg/dL



## İnsülin Kullanım Endikasyonları

- Gebelik ve laktasyonda:

- Primer olarak sadece diyet ve egzersiz ile  $> \% 80$  kontrol sağlanır.
- Hedeflenen değerlere 2 hafta içinde ulaşılamazsa insülin tedavisine başlanmalıdır.

APG (mg/dL)	1.sa. PG (mg/dL)	İnsülin tedavi şeması	Doz (IU/kg/gün)
95-120	<140	Gece yatarken tek doz orta etkili (NPH/detemir)	0.1-0.15
>105	120-160	Günde iki doz orta etkili (NPH/detemir): <ul style="list-style-type: none"><li>Toplam dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam öğün öncesi</li></ul>	0.3-0.4
>120	>180	Çoklu doz (bazal-bolus) insülin tedavisi: <ul style="list-style-type: none"><li>Sabah ve akşam orta etkili (NPH/detemir) ve</li><li>Sabah-öğle-akşam kısa/hızlı etkili (kristalize/aspart, lispro)</li></ul>	0.5

# İnsülin Kullanım Endikasyonları

ilaç Grubu	Etken Madde	Güvenli Kullanım eGFR (mL/dk)
Alfa-glukozidaz İnhibitörü	Akarboz	≥ 30
Biguanid	Metformin	≥ 45 (doz azaltımı ile ≥ 30)
Tiazolidindion	Pioglitazone	Tüm eGFR seviyelerinde
Sülfanilüre	Glimepiride	≥ 30
	Gliclazide	≥ 30
Meglitinid	Repaglinide	≥ 30
	Nateglinid	≥ 15
DPP-4 İnhibitörü	Sitagliptin	≥ 30
	Saxagliptin	≥ 50
	Linagliptin	Tüm eGFR seviyelerinde
	Vildagliptin	≥ 15 (15-30 arasında doz ½ azaltılmalıdır)
GLP-1 Reseptör Agonisti	Liraglutide	≥ 15
	Lixisenatid	≥ 15
	Dulaglutide	≥ 15
	Exenatide	≥ 30
SGLT2 İnhibitörü	Dapagliflozin	≥ 25 ( <60 mL/dk'da kan şekeri düşürme etkinliği azalır)
	Empagliflozin	≥ 20 ( <60 mL/dk'da kan şekeri düşürme etkinliği azalır)
	Canagliflozin	≥ 30 ( <60 mL/dk'da kan şekeri düşürme etkinliği azalır)
İnsülin	NPH, Glargine, Detemir, Degludec	Tüm eGFR seviyelerinde

.Böbrek yetmezliği

# İnsülin Kullanım Endikasyonları

- Karaciğer hasarı/Siroz

Karaciğer sirozu olan hastaların

- %20 ila %60'ında belirgin diyabet
- %60 ila %80'inde bozulmuş glukoz toleransı
- Neredeyse %100'ünde insülin direnci (IR)

Kompanse karaciğer sirozu olan hastalarında %19,2'sinde T2DM

# İnsülin Kullanım Endikasyonları

## • Karaciğer hasarı/Siroz

Karaciğer sirozu olan hastaların

- %20 ila %60'ında belirgin diyabet
- %60 ila %80'inde bozulmuş glukoz toleransı
- Neredeyse %100'ünde insülin direnci (IR)

Kompanse karaciğer sirozu olan hastalarında %19,2'sinde T2DM

Diyabet (DM) ve karaciğer sirozu arasındaki patofizyolojik ilişki iki yönlüdür.

- Tip 2 diyabet (T2DM) metabolik sendrom (MS) ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) bağlamında karaciğer fonksiyon bozuluklarına yol açabilir;



## İnsülin Kullanım Endikasyonları (Karaciğer hasarı/Siroz )

- **Sulfanilüreler ve glinidler:** Geniş ölçüde Karaciğerde metabolize edilir. Orta-şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu ajanların kullanımını önerilmez.
- **Metforminler :** **Karaciğer tarafından metabolize edilmez.** **Laktik asidoz riski** ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu komplikasyon yalnızca alkol alımı gibi ek risk faktörleri ile gözlenmiştir. Kronik metformin kullanımını HCC riskini azalttığı, karaciğerle ilişkili komplikasyonları azalttığı ve siroz hastalarında sağkalımı artırdığı gösterilmiştir.
- **Tiazalidionlar :** Tamamen karaciğerde metabolize olurlar. Bu ilaçlar, sıvı retansiyonu ve kemik mineral yoğunluğunda azalma gibi yan etkileri nedeniyle sadece Child-Pugh A karaciğer siroz hastalarında önerilmektedir
- **Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri:** Karaciğerde metabolize olurlar ancak Child-Pugh A veya B karaciğer sirozlu doz ayarlanmadan kullanılabilirler.

## İnsülin Kullanım Endikasyonları (Karaciğer hasarı/Siroz )

- **GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA):** **Karaciğerde metabolize edilmezler** ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmez. Child-Pugh sınıfı A veya B hastalarda kullanımı uygundur. Malnütrisyon ve sarkopenik hastalarda kullanımı uygun olmayabilir
- **SGLT-2 inhibitörleri:** Tümü karaciğer tarafından metabolize edilir ancak sadece ciddi karaciğer yetmezliği durumunda anlamlı birikim gösterir. Renal fonksiyon bozukluğu olmadıkça Child-Pugh A veya B hastalarda kullanılabilir.

İlaç Adı	Yarı Ömür	Metabolizma	Atılım
Glibenklamid	10 saat	Karaciğer %100	İdrar %50, dışkı %50
Glipizid	9 saat	Karaciğer %100	İdrar %60, dışkı %40
Gliklazid	10-11 saat	Karaciğer %100	İdrar %60, dışkı %20
Glimepirid	25,8 saat	Karaciğer %100	İdrar %58, dışkı %42
Nateglinid	1 saat	Karaciğer %100	Safra %92, idrar %8
Repaglinid	1 saat	Karaciğer %100	
Metformin	1,5-3 saat	Metabolize edilmez	İdrar %100
Pioglitazon	3,7 saat	Karaciğer %100	Dışkı %55, idrar %45
Vildagliptin	8-24 saat	Sınırlı	İdrar
Sitagliptin	1,5-4,5 saat	Sınırlı	İdrar
Saksagliptin	2,4 saat	Orta	İdrar
Linagliptin	10-40 saat	Yaygın	Dışkı
Alogliptin	12-21 saat	Sınırlı	İdrar
Ekzenatid	2,4 saat	Proteolitik yıkım	Böbrek
Liraglutid	13 saat	Proteolitik yıkım	Belirli bir organ yok
Liksisenatid	3 saat	Proteolitik yıkım	Belirli bir organ yok
Ekzenatid LAR	5 gün	Proteolitik yıkım	Böbrek
Dulaglutid	5 gün	Proteolitik yıkım	Belirli bir organ yok
Semaglutid	7 gün	Proteolitik yıkım	Belirli bir organ yok
Akarboz	4 saat	İnce bağırsak	İdrar %35, dışkı %65
Dapagliflozin	10-13,8 saat	Glukuronidasyon	İdrar %75, dışkı %21
Kanagliflozin	12,9 saat	Glukuronidasyon	İdrar %35, dışkı %41
Empagliflozin	12,4 saat	Glukuronidasyon	İdrar %54, dışkı %41

## **İnsülin Kullanım Endikasyonları** (Karaciğer hasarı/Siroz )

- İnsan insülini, karaciğerde insülinaz tarafından metabolize edildiği için dozun azaltılması gerekebilir.
- Kısa ve uzun etkili insülin analoglarının kinetiğinde anlamlı bir değişiklik bildirilmemiştir, bu ajanlar için doz ayarlaması gerekli değildir.
- İnsülin kullanımı (tercihen insülin analogları) tüm siroz evrelerinde uygundur ve DM'li karaciğer sirozlu hastalarda birinci tercih tedavi olarak kabul edilir.
- Kompanse sirozlu hastalarda insülin ihtiyacı yüksek, dekompanse hastalarda ise düşük olabilir.



<b>İlaç Adı</b>	<b>Child-Pugh Sınıf A</b>	<b>Child-Pugh Sınıf B</b>	<b>Child-Pugh Sınıf C</b>
İnsan	Uygun	Uygun	Uygun
Lispro	Uygun	Uygun	Uygun
Aspart	Uygun	Uygun	Uygun
Glulisin	Uygun	Uygun	Uygun
İnsan-NPH	Uygun	Uygun	Uygun
Glargin	Uygun	Uygun	Uygun
Levemir	Uygun	Uygun	Uygun
Degludec	Uygun	Uygun	Uygun
Glargin-300	Uygun	Uygun	Uygun

# İnsülin Kullanım Endikasyonları

## Kronik pankreatit

- Kronik pankreatit 25-100 / 100.000 (Toksik, idiopatik, genetik, alkol, rekürren, obstrüktif nedenli)
- Kronik pankreatit ve adacık hücrelerinin yıkımı sonucu gelişen diyabet, **pankreatojenik diyabet** (veya Tip 3c diyabet) olarak adlandırılır.
- Adacıkların tamamen yok olması, insülin salgısının yanı sıra adacıklardan salgılanan diğer düzenleyici hormonların da kaybına yol açar.
- Tedavisinde öncelikle insülin tedavisi öngörülür. Glukagon gibi diyabetojenik hormonlarında salınımında problemler olabileceğinden insülin gereksinimi diğer tiplere göre daha az olacaktır. Metformin özellikle bu tiplerin yatkın olduğu pankreas kanseri üzerine olumlu etkileri nedeni ile kullanılabilir.
- SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 agonistleri pankreatit yapıcı etkileri nedeni ile kullanılmaları önerilmez

# İnsülin Kullanım Endikasyonları

## Uzun süreli glukokortikoid kullanımı

- Kortikosteroidlerin uzun süreli veya süresiz kullanım endikasyonu, genellikle romatolojik, renal ve nörolojik hastalıklarda anti-inflamatuar tedavi ve organ nakillerinde immünosupresif tedavi olarak karşımıza çıkar.
- Glukokortikoid kaynaklı hiperglisemi tedavisinde OAD ajanların yeri sınırlıdır.
  - Etki sürelerinin yavaş olması
  - Titrasyon imkanlarının sınırlı olması
  - Glukokortikoid kullanımı gerektiren çoğu durumda kullanımları kontraendike olması

# İnsülin Kullanım Endikasyonları

İlaçlar	Avantajlar	Dezavantajlar
<b>Metformin</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- İnsülin duyarlılığını artırır (etki mekanizması)</li><li>- Hipoglisemi riski yok</li><li>- Güvenli kullanım sağlar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Yavaş etki başlangıcı</li><li>- Ana etki açlık kan şekerinde</li><li>- İlerleyici doz titrasyonu gerektirir</li><li>- Renal ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir</li><li>- Hipoksi ile ilişkili durumlarda kullanılamaz</li></ul>
<b>Sülfonilüreler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hızlı etki başlar</li><li>- 24 saatlik uzun etki süresi sağlar</li><li>- Ana etki açlık kan şekerinde</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hipoglisemi riski orta-yüksek</li><li>- Doz titrasyonu gerektirir</li><li>- Etki değişken ve kontrolsüz olabilir</li></ul>
<b>Glinidler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hızlı etki başlar</li><li>- Ana etki postprandiyal (yemek sonrası) glukozda</li><li>- 4-6 saat kısa etki süresi sağlar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Düşük hipoglisemi riski</li><li>- Etki değişken ve kontrolsüz olabilir</li></ul>
<b>Glitazonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- İnsülin duyarlılığı artırıcı (etki mekanizması)</li><li>- Hipoglisemi riski yok</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- 4-6 haftada etki başlar</li><li>- Ana etki açlık kan şekerinde</li><li>- Öngörülemeyen ve kontrolsüz hipoglisemik etki</li><li>- Sıvı tutulumu nedeniyle kalp yetmezliği riski</li></ul>
<b>Gliptinler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hızlı etki başlar</li><li>- Ana etki postprandiyal glukozda</li><li>- Hipoglisemi riski yok</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Etki değişken ve kontrolsüz olabilir</li><li>- Kullanım deneyimi sınırlıdır</li></ul>
<b>GLP-1 Analogları</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hızlı etki başlar</li><li>- Ana etki postprandiyal glukozda</li><li>- Hipoglisemi riski yok</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Etki değişken ve kontrolsüz olabilir</li><li>- Kötü tolerans (bulantı, kusma)</li><li>- Doz titrasyonu gerektirir</li><li>- Subkutan enjeksiyon gerektirir</li></ul>

Kan şekeri > 200 mg/dl insülin tedavisi

Prednizon Dozu (mg/gün)	NPH/Mixt insülin dozu (IU/kg/gün)	Deksametazon Dozu (mg/gün)	İnsülin glargin/detemir (IU/kg/gün)
> 40	0,4	> 8	0,4
30	0,3	6	0,3
20	0,2	4	0,2
10	0,1	2	0,1

## İnsülin Kullanım Endikasyonları

- ❖ Tip 1 diabetes mellituslu hastalar
- ❖ Başlangıçta yavaş seyirli yetişkinin otoimmün diyabeti (Latent autoimmune diabetes of adults: LADA)
- ❖ Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda insülin tedavisi gerektiren durumlar
  - İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlarla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması
  - İnsülin eksikliği düşündürülen bulgular (aşırı kilo kaybı, aşikar hipertrigliseridemi ve ketozis)
  - Hiperglisemik aciller (diyabetik ketoasidoz; DKA ve hiperozmolar hiperglisemik durum; HHD)
  - Akut miyokard infarktüsü (Mİ)
  - Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar
  - Major cerrahi operasyonlar
  - Gebelik ve laktasyon
  - Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
  - Pankreas yetersizliği (Pankreatektomi, kronik pankreatit vb)
  - İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
  - Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
  - Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı

**Vaka :**

48 yaşında bir Pakistanlı erkek, pulmoner tüberküloz tedavisi sırasında diyabet tanısı alan hasta.

Oral antidiyabetik ilaçların antitüberküloz ajanlarla olası etkileşimlerini önlemek için insülinle tedavi verilmiş

Başlangıçta insülin tedavisi ile kan şekerleri regüle olmayan hastanın insülin dozu 16 üniteden 26 üniteye çıkarılmış

Tanıdan 3 yıl sonra hastanın insülin enjektörünün kırılması nedeni ile 48 saat boyunca tedavi alamayan hasta başvurduğu hastaneye sadece diyet ile kan şekeri 5-9 mmol/L (90-162 mg/100 ml) arasında sabit kaldı ve bu seviyedeki kontrolü 16 ay boyunca ayaktan tedavi ile sürdürdü.

**Vaka : 66 Yaşında Kadın:**

66 yaşında kadın hasta

22 yıl önce diyabet geliştiğinde ideal kilosunun %60 oranında fazla kilolu.

Diyabet tanısından itibaren kontrol sağlamak amacıyla çeşitli insülin doz ayarlamaları yapılmış, ancak glisemik kontrolü yetersiz kalmış.

**Tedavi ve Takip:** Hasta, takiplerinde günde 52 üniteye kadar insülin tedavisi almış. Aşırı hipoglisemik atakları nedeni ile takipleri sırasında insülin tedavisi kesilen hastanın kan şekeri kontrolü iyileşmiş. Ayrıca, aralıklı açlık, baş dönmesi ve halsizlik gibi belirtiler kaybolmuş

*Lesson of the Week***Unnecessary insulin treatment for diabetes**

H KROMANN, E BORCH, E A M GALE

The indications for starting treatment with insulin have been described often, but there has been little or no debate about when insulin should be stopped. Many patients have indications, such as ketoacidosis or bad control despite adequate treatment with diet and tablets, which are unequivocal and point to a life-long requirement for insulin. In others the need for insulin is less certain. The policies on treatment used in this borderline area—and a borderline is inevitable, whatever criteria are used for diabetic control—undoubtedly vary from clinic to clinic and country to country. One common assumption underlying the choice of whether to treat with insulin is that it is a “life sentence.” This creates a psychological barrier for the doctor and the patient and may postpone treatment that is really needed. Once started insulin treatment is hard to stop: “it is easier to continue a treatment than to reassess it.”

We report on seven patients in whom insulin treatment was either unnecessary or actually harmful, and suggest how to decide whether insulin treatment is necessary.

**Insulin treatment does not always imply insulin dependence**

*Case 1*—A man aged 33 had an eight-year history of diabetes and had received insulin for seven years. His father and brother also had diabetes, and the brother was treated with insulin. Control over the diabetes appeared to deteriorate as the insulin dose was increased in stages from 22 to 52 units daily. On his second admission to hospital his blood glucose concentrations varied between 12 and 17 mmol/l (216-306 mg/100 ml) (figure). When insulin was withdrawn the blood glucose concentration fell into the range 7-9 mmol/l (126-162 mg/100 ml), and his complaints of fatigue, irritability, and headache resolved completely.

*Case 2*—A 48-year-old Pakistani man was diagnosed as a diabetic during treatment for pulmonary tuberculosis and was



## Vaka :

70 yaşında emekli doktor, 36 mmol/l (649 mg/100 ml) kan şekerini konsantrasyonu ile hiperozmolar koma durumunda hastaneye başvurmuş.

Dört yıl süren insülin tedavisi boyunca görünüşte iyi bir kontrol sağlanmış. Kontrollerinde hastaneye kabul edildiğinde kan şekerini konsantrasyonu 3-4.5 mmol/l (54-81 mg/100 ml) aralığındaydı ve insülin kesildiğinde bu seviye 5-9 mmol/l (90-162 mg/100 ml) aralığına gelmiş.

İnsülin tedavisi sırasında sinirlilik, uyuşukluk ve depresyon dahil olmak üzere birçok, genellikle atipik, hipoglisemi semptomu mevcutmuş. Sonrasında gönderdiği teşekkür mektubunda, artık kendini "zihinsel olarak yeniden doğmuş, enerjik ve işinde keyif alır" hissettiğini ifade etmiş.

.

İnsülin tedavisinin gereksiz olduğunu belirlemek klinik şüpheyeye dayanır. Kötü kontrolün insülin dozunun artırılmasına yanıt vermemesi gibi durumlar, aşırı tedaviyi düşündürmelidir.

Aşırı insülin dozları birçok hasta tarafından şaşırtıcı derecede iyi tolere edilebilmektedir. Bu durum, özellikle kronik tekrarlayan hipogliseminin uykuda gerçekleşmesi veya semptomların alışıldık ya da normal kabul edilmesi nedeniyle fark edilmemesi durumunda, görülebilir.

Hiperglisemiye artıran karşı düzenleyici hormonlar gibi faktörler, aşırı insülinin kötü kontrol oluşturmaya neden olabilir. Somogyi fenomeni, özellikle insülin tedavisi, görülen diyabetik bireysel hipoglisemi ve ardından gelen hiperglisemi riskinin artırıldığı için klinik yönetimde dikkat edilmesi gereken önemli bir durumdur.

- Hiperozmolar kan şekeri yüksekliği genellikle uzun süreli insülin tedavisi için endikasyon değildir.
- Tüberküloz tedavisi gibi enfeksiyon ve kan şekeri yüksekliklerinin olduğu durumlarda başlanan insülin dozlarının tedavisi sonrasında doz ayarlanması açısından gözden geçirilmelidirler
- İnsülin tedavisine ihtiyaç endojen insülin üretiminin yetersizliği ile ilgili olduğundan glukagon testi gibi sekresyon rezervini değerlendiren testler faydalı olabilir.

2010-2017 yılları arasında insülin başlanan 7009 hastadan 2957'si (%42,2) 12 ay içinde insülin tedavisini bırakmıştır.

% 33,2 Kan şekeri regülasyonunun sağlanması

% 18,5 Kilo kaybının sağlanması (insülin direncinin azalması)


% 16,7 insülin dışı diyabet ilaçlarının eklenmesi (kan şekeri kontrolü sağlanması)

RESEARCH ARTICLE

Open Access



## Reasons for discontinuing insulin and factors associated with insulin discontinuation in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world evidence study

Jianmin Wu<sup>1</sup>, Fritha Morrison<sup>2</sup>, Zhenxiang Zhao<sup>1</sup>, Ginger Haynes<sup>1</sup>, Xuanyao He<sup>1</sup>, Ayad K. Ali<sup>1</sup>, Maria Shubina<sup>2</sup>, Shervin Malmasi<sup>2,3</sup>, Wendong Ge<sup>2,3</sup>, Xiaomei Peng<sup>1</sup> and Alexander Turchin<sup>2,3\*</sup> 

### Demografik özelliklerden ise

- Bazal bolus insülin kullananlar (OR 1.6, %95 CI 1.3 - 1.8; p < 0.001)
- Bir endokrinolog tarafından takip edilen hastalar (OR 2.6; %95 CI 2.2 - 3.0; p < 0.001)

## Factors associated with discontinuing insulin therapy after diabetic ketoacidosis in adult diabetic patients

E Hsin Yu<sup>1</sup>, H R Guo, T J Wu

Çalışmaya diyabetik ketoasidozun akut evresinden sonra oral antidiyabetik ajanlar için kontrendikasyonu olmayan, yeterli beta hücre rezervine sahip ve antiglutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoru negatif olan 66 hasta dahil edilmiştir.

Takipleri sonrasında 21 hasta (%32) oral ajanlar ile tedaviye uygun bulunmuştur.

- Diyabet tanısı sırasında daha ileri yaşlarda ( $45.5 \pm 14.0$  yıl ile.  $40.0 \pm 13.8$  yıl,  $P = 0.047$ )
- Daha yüksek BMI'ya (medyan  $23.4$  ile.  $19.5$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ,  $P < 0.001$ )
- DKA sırasında daha yüksek serum ozmolaritesine ( $352.1 \pm 40.7$  ile.  $318.0 \pm 16.4$   $\text{mmol}/\text{kg}$ ,  $P = 0.005$ )
- İyileşme sonrasında daha düşük insülin dozuna (medyan  $0.49$  ile.  $0.83$  ünite/ $\text{kg}/\text{gün}$ ,  $P < 0.001$ ) sahipti

Çok değişkenli lojistik regresyon analizleri,

- $\text{BMI} > 25$   $\text{kg}/\text{m}^2$  (düzeltilmiş göreceli risk (ARR)  $8.85$ , %95 CI  $1.05$ ,  $8.39$ ),
- Diyabet başlangıç yaşı  $> 40$  yıl (ARR  $8.08$ , %95 CI  $1.16$ ,  $6.95$ )
- DKA öncesinde teşhis edilmemiş diyabet (ARR  $8.90$ , %95 CI  $1.19$ ,  $7.51$ ) gibi faktörlerin başarılı insülin tedavisi sonlandırmasıyla ilişkili olduğunu gösterdi.

## Factors associated with discontinuing insulin therapy after diabetic ketoacidosis in adult diabetic patients

E Hsin Yu <sup>1</sup>, H R Guo, T J Wu

Affiliation: 1. Department of Endocrinology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

- Glukagon stimülasyonuna karşı C-peptid yanıtı, hastanın beta hücre rezervini değerlendirir ancak gelecekteki insülin bağımlılığını tahmin edemez.
- GAD antikoru ve glukagon testinin maliyeti yüksek olmasına rağmen, bu iki analiz, bu tür hastaların oral ajanları denemeleri konusunda faydalı olabilir.
- Sonuç olarak, sıkı kriterler ve yakın takip kullanarak, makul sayıda hastada insülin tedavisini sonlandırabilmiştir. Çalışmada ayrıca başarı ile ilişkili üç bağımsız faktör (BMI, diyabet yaşı, ve DKA görülme öncesi diyabet varlığı) belirlenmiştir. GAD antikoru ve glukagon ölçümleri bulunmadığında, bu faktörler klinik olarak faydalı olabileceği belirtilmiştir.

## Short duration of diabetes and disuse of sulfonylurea have any association with insulin cessation of the patients with type 2 diabetes in a clinical setting in Japan (JDDM 30)

Keiko Arai <sup>1</sup>, Koichi Hirao, Mikio Yamauchi, Masashi Kobayashi, Atsunori Kashiwagi;  
Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group

928 T2DM hastası üzerinde gerçekleştirilmiştir.

İnsülin kullanımı başlaması ile 1 yıl içinde insülin tedavisini bırakabilen ve insüline devam eden hastalar arasında karşılaştırılmıştır.

928 hastanın 37'si, insülin tedavisini 1 yıl içinde bırakmıştır. İnsülin tedavisini bırakan hastalar,

Diyabet süresi daha kısa olan

İnsülin başlangıcında günlük insülin dozu < 0.5 Ü/kg

Daha önceden Sülfonilüre tedavisi almayan hastalar

**Table 1** Baseline characteristics of the subjects at time of insulin initiation

	Insulin cessation group	Insulin continuation group	P value
Number of the subjects	37	697	
Age (years)	54 (45-59)	59 (50-68)	P=0.007
Sex (male/female)	22/15	437/260	P=0.692
Duration of diabetes (years)	0.9 (0.1-5.8)	9.9 (3.1-16.1)	P<0.0001
Treatment with sulfonylureas before insulin initiation (%)	8.1	31.1	P=0.003
C-peptide immunoreactivity (ng/mL)	2.6 (1.4-2.9), [n=14]	1.6 (0.9-2.7), [n=281]	P=0.082
Postprandial plasma glucose (mg/dL)	157 (110-325)	218 (156-295)	P=0.095
HbA1c (%)	9.2 (6.3-11.7)	8.6 (7.4-10.0)	P=0.749
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 (21.0-29.4)	23.7 (21.2-26.6)	P=0.656
Frequency of daily insulin injection (times)	3 (2-3)	2 (2-3)	P=0.321
Insulin regimen (1/2/3/4 injections/day; %)	16.2/27.0/40.5/16.2	22.0/32.6/28.1/16.5	P=0.546
Total daily insulin dose (U)	12 (9-18)	15 (9-24)	P=0.137
Coadministration of sulfonylureas (%)	8.1	24.0	P=0.026
Coadministration of biganide (%)	16.2	21.8	P=0.420
Coadministration of $\alpha$ -glucosidase inhibitors (%)	5.4	16.9	P=0.065
Coadministration of pioglitazone (%)	5.4	7.0	P=0.705

expressed by median (interquartile range)

**Table 2** Associated factors for insulin cessation by logistic regression analysis

Variables	Odds ratio (95%CI)	P value
Duration of diabetes	0.910 (0.854-0.970)	0.004
Treatment with sulfonylureas before insulin initiation	0.133 (0.030-0.595)	0.008
Total daily insulin dose	0.943 (0.900-0.988)	0.015



## **Insulin cessation and diabetes remission after bariatric surgery in adults with insulin-treated type 2 diabetes**

Ali Ardestani <sup>1</sup>, David Rhoads <sup>2</sup>, Ali Tavakkoli <sup>3</sup>

Bariyatrik cerrahinin insülin kullanımını sonlandırma ve diyabet remisyonu üzerindeki etkileri, özellikle Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ile laparoskopik ayarlanabilir gastrik bandlama (LAGB) karşılaştırılması

Veri Kaynağı: Çalışma, Bariyatrik Sonuçlar Longitudinal Veritabanı (BOLD)'dan elde edilen verilere 113,638 içinde 5,225'i, ameliyattan sonraki bir yıl boyunca takibe alınan insülin tedavisi gören tip 2 diyabet hastaları

### RYGB Sonrası:

1 ayda kilo kaybı %19,7, insülin bırakma %30,7  
3 ayda kilo kaybı %36,8, insülin bırakma %44,6  
6 ayda kilo kaybı %53,2, insülin bırakma %55,4  
12 ayda kilo kaybı %62,8, insülin bırakma %62,5

### LAGB Sonrası:

1 ayda kilo kaybı %14,5, insülin bırakma %14,5  
3 ayda kilo kaybı %21,9, insülin bırakma %22,2  
6 ayda kilo kaybı %29,4, insülin bırakma %29,5  
12. ayda kilo kaybı %32,3, insülin bırakma %33,9

:

## **Insulin cessation and diabetes remission after bariatric surgery in adults with insulin-treated type 2 diabetes**

Ali Ardestani <sup>1</sup>, David Rhoads <sup>2</sup>, Ali Tavakkoli <sup>3</sup>

**RYGB (Roux-en-Y Gastric Bypass) grubunda insülin kesilmesine etkili faktörler** arasında kilo kaybı, hastanın yaşı ve ameliyat öncesi vücut kitle indeksi (BMI) gibi değişkenler yer almaktadır

insülin kesilmesine etkili faktörler şunlardır:

- 1. RYGB Cerrahisi:** Çalışmada RYGB, insülin kesilmesinin en güçlü öngörücüsü olarak bulunmuştur. RYGB'nin glikoz metabolizmasında bağımsız olarak olumlu etkiler gösterdiği ve bu sayede hastaların insülin ihtiyacını azalttığı belirtilmektedir.
- 2. Kilo Kaybı (%EBWL):** Kilo kaybı, özellikle uzun vadede insülin ihtiyacını azaltmada etkili bir faktör olarak kabul edilmektedir. Ancak, RYGB'nin yarattığı glikoz metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle, insülin kesilmesi bu prosedürde yalnızca kilo kaybına bağlı değildir.
- 3. Yaş:** Genç yaş grubundaki hastalar, insülin kesilmesine daha yatkındır. Bu durum, genç hastalarda metabolik yanıtın daha güçlü olabileceğini düşündürmektedir.
- 4. Ameliyat Öncesi BMI:** Daha yüksek BMI'ye sahip olan hastalar, ameliyat sonrası daha belirgin bir kilo kaybı yaşadığı için insülin kesilmesine katkıda bulunabilir.

## Improved diabetes control, allowing insulin cessation, after direct acting antiviral treatment (DAAT) of hepatitis C

Aarthi Surendran,<sup>1</sup> Aditya Bhalla,<sup>2</sup> Martin Brunel Whyte<sup>3</sup>

•**Hasta Profili:** 30 yaş erkek hasta, diyabet kontrolünde zorlanma şikayetleri ile başvurmuştur.

Tip 2 diyabet tanısını 4 yıl önce almış ve başlangıçta metformin ve repaglinid tedavisi almıştır.

Karaciğer fonksiyon testleri bozulmuş ve hepatit C RNA pozitif bulunmuştur.

**Karaciğer Durumu:** HCV genotipi 1a olan hastada fibroscan sonucu, hafif yağlı karaciğer parankimi (8.2 Kpa) göstermiştir. Ayrıca ultrason, karaciğerin hafif yağlı olduğunu doğrulamıştır.

### Tedavi:

•**İnsülin ve DAAT Başlangıcı:** Başlangıçta bazal-bolus insülin tedavisine (Lantus ve Aspart) başlanmış, doz hızla artırılmıştır. Bu sırada

**Viekirax, Exviera ve ribavirin** ile 12 haftalık antiviral tedaviye başlanmıştır.

### •HCV Baskılanması ve Diyabet Kontrolü:

- İki hafta içinde HCV RNA seviyeleri hızla azalmış, 12 hafta sonunda ise HCV RNA saptanamaz seviyeye inmiştir.
- **HbA1c Değeri:** Başlangıçta %11.9 olan HbA1c değeri, antiviral tedavi sonunda %5.7'ye düşmüş ve insülin ile oral diyabet ilaçları tamamen kesilmiştir.

	Tedavi Öncesi Değerler	Tedavi Sonrası Değerler	Referans Aralığı
HbA1c	11.9%	5.7%	4.1%–6.0%
Bilirubin	19 µmol/L	11 µmol/L	2–20 µmol/L
Alkalen fosfataz	95 iU/L	88 iU/L	24–100 iU/L
Alanin aminotransferaz	131 iU/L	-	0–41 iU/L
Aspartat transaminaz	62 iU/L	31 iU/L	10–50 iU/L
Gama glutamil transferaz	475 iU/L	92 iU/L	1–55 iU/L
Ferritin	655 µg/L	259 µg/L	20–300 µg/L
HIV	Non-reactive	-	-
Hepatit C RNA	2.61E7, genotip 1a tespit edildi	<1.50E1	-

## Improved diabetes control, allowing insulin cessation, after direct acting antiviral treatment (DAAT) of hepatitis C

Aarthi Surendran,<sup>1</sup> Aditya Bhalla,<sup>2</sup> Martin Brunel Whyte<sup>3</sup>

Hepatit C ile Tip 2 DM arasında iki yönlü bir ilişki vardır.

Kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan hastalarda tip 2 DM %13 ile %33 (OR. 3.77 [95% CI, 1.80 - 7.87])

Tip 2 diyabet hastalarında HCV enfeksiyonuna 11.5 ile 2.5% (OR 4.39; 95% CI 2.61–7.24).

HCV enfeksiyonu siroz, hepatosellüler karsinom ve karaciğer yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir.

Ayrıca, ekstrahepatik etkileri ile Tip 2 diyabet, insülin direnci, kardiovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve lenfoproliferatif hastalıkların oluşumunda rol alır.

HCV'nin eski tedavisinde

**İnterferon ve Ribavirin:** Hepatit C'nin tedavisinde interferon ve ribavirin, 50%'nin biraz üstünde bir yanıt oranına sahipti. Ancak interferon, insülin direncini artırarak diyabetli hastalarda diyabet kontrolünü zorlaştırıcı etki gösterir.

**Doğrudan Etkili Antiviral Tedaviler (DAAT):** Son 10 yılda geliştirilen NS3/4A proteaz inhibitörleri, NS5A ve NS5B polimeraz inhibitörleri gibi DAAT ilaçları, %95'in üzerinde iyileşme oranları sağlamaktadır. DAAT tedavisi, hastaların çoğunda glisemik kontrolü iyileştirmiş ve HbA1c seviyelerinde %0.45 oranında bir düşüş sağlamıştır

- **Diyabetli Hastalarda İnsülin Kesme veya Azaltma Endikasyonları**

**Erken Dönem Yoğun İnsülin Tedavisi Sonrası Remisyon:**

Yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarında kısa süreli yoğun insülin tedavisi sonrası beta hücre fonksiyonlarının toparlanması durumunda, glisemik kontrol sağlanarak insülin tedavisi kesilebilir.

- **Diyabetli Hastalarda İnsülin Kesme veya Azaltma Endikasyonları**

### **Gebelik Sonrası Diyabetin Remisyona Girmesi**

Gestasyonel diyabeti olan hastalarda doğum sonrası kan şekeri değerleri normale dönerse insülin kesilebilir.



# Diyabetli Hastalarda İnsülin Kesme veya Azaltma Endikasyonları

## Bariyatrik Cerrahi Sonrası Diyabet Remisyonu

Bariyatrik cerrahi, özellikle Roux-en-Y gastrik bypass gibi prosedürler, tip 2 diyabetli hastalarda kan şekeri kontrolünü iyileştirebilir ve insülin ihtiyacını azaltabilir.

# Diyabetli Hastalarda İnsülin Kesme veya Azaltma Endikasyonları

## Hepatit C Tedavisi Sonrası Diyabet Kontrolünün İyileşmesi

Hepatit C virüsünün (HCV) insülin direncini artırdığı bilinir; HCV tedavisi sonrasında glisemik kontrol iyileşirse insülin tedavisi azaltılabilir veya kesilebilir.

# Diyabetli Hastalarda İnsülin Kesme veya Azaltma Endikasyonları

## Karaciğer veya Böbrek Yetmezliği Gelişmesi

Karaciğer veya böbrek fonksiyonlarının ciddi şekilde bozulduğu durumlarda, insülin metabolizması yavaşlayabilir; bu durumda insülin ihtiyacı azalır ve insülin dozunun düşürülmesi gerekebilir.

# Diyabetli Hastalarda İnsülin Kesme veya Azaltma Endikasyonları

## Diyabetik Ketoasidoz (DKA) Sonrası Düzeltme

Tip 2 diyabet tanısı olan DKA hastalarında akut dönemin geçmesinin ardından geçici veya duruma göre kalıcı olarak insülin kesilebilir.

# Diyabetli Hastalarda İnsülin Kesme veya Azaltma Endikasyonları

## Aşırı Hipoglisemi Atakları Yaşanması

Sıklıkla hipoglisemi yaşayan hastalarda, özellikle yaşlı hastalarda veya böbrek yetmezliği olanlarda, insülin dozları azaltılabilir veya kesilebilir.

# Diyabetli Hastalarda İnsülin Kesme veya Azaltma Endikasyonları

## Yaşam Tarzı Değişiklikleri ile Kan Şekeri Kontrolü Sağlanması:

Diyet ve egzersizle yaşam tarzını değiştiren ve glisemik kontrolü sağlanabilen hastalarda, insülin ihtiyacı azalabilir.



## Diyabetli Hastalarda İnsülin Kesme veya Azaltma Endikasyonları

- Bariyatrik Cerrahi Sonrası Diyabet Remisyonu:
- Erken Dönem Yoğun İnsülin Tedavisi Sonrası Remisyon:
- Gebelik Sonrası Diyabetin Remisyona Girmesi
- İncretin Temelli Tedaviler ile Kan Şekeri Kontrolü Sağlanması:
- SGLT2 İnhibitörleri ile Glisemik Kontrol Sağlanması:
- Hepatit C Tedavisi Sonrası Diyabet Kontrolünün İyileşmesi:
- Diyabetik Ketoasidoz (DKA) Sonrası Düzelme:
- Karaciğer veya Böbrek Yetmezliği Gelişmesi:
- Aşırı Hipoglisemi Atakları Yaşanması:
- Yaşam Tarzı Değişiklikleri ile Kan Şekeri Kontrolü Sağlanması:.

