

Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavisi

Prof. Dr. Aytekin OĞUZ

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2. İç Hastalıkları Kliniği

Tip 2 diyabetli hastada ilk tercih ettiğiniz ilaç hangisidir?

1. Sülfonilüre
2. Metformin
3. Glitazon
4. İnsülin

İnsülin kullanımını çok kolay olsaydı ilk tercihiniz ne olurdu?

1. İnsülin
2. Değişmezdi

Tüm tip 2 diyabetli hastalarınız arasında
insülin kullananların oranı?

1. $< \% 10$
2. $\% 10-20$
3. $\% 20-40$
4. $\geq \% 50$

Kendi kararınızla insülin başladığınız tip 2 diyabetli hastalarınız oldu mu?

- 1. Evet**
- 2. Hayır**

Başkası tarafından başlanmış insülin tedavisini gereksiz bulup kestiğiniz tip 2 diyabetli hastalarınız oldu mu?

- 1. Evet**
- 2. Hayır**

Tip 2 diyabette insülin tedavisine günlük toplam kaç ünite ile başlarsınız?

50 y, 78kg BMI:32

- 1. 10 ünite**
- 2. 20 ünite**
- 3. 30 ünite**

Tip 2 diyabette ilk tercih ettiğiniz insülin?

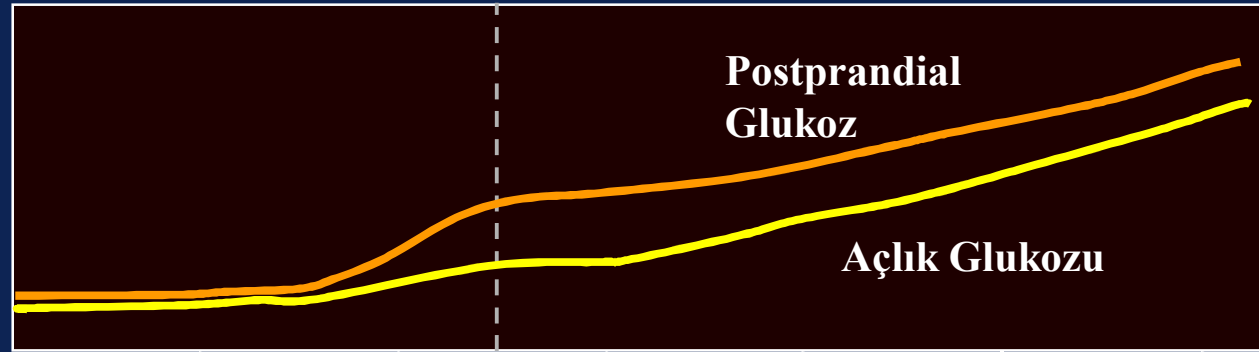
- 1. Yemek öncesi “hızlı etkili” (analog veya human)**
- 2. Human karışım (NPH+Kristalize)**
- 3. Sabah-akşam “hazır karışım analog”**
- 4. NPH (bazal)**
- 5. Glargin (bazal)**
- 6. Detemir (bazal)**
- 7. Bazal+Bolus**

TIP 2 DİYABET... PROGRESİF BİR HASTALIK

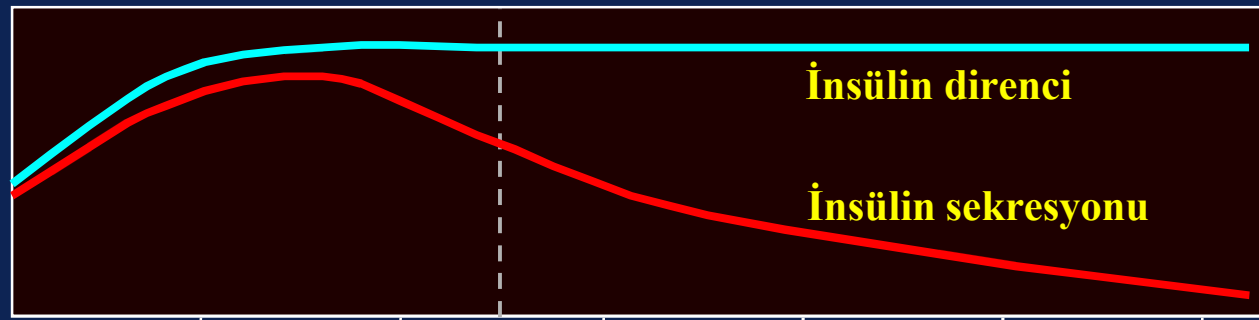
Tip 2 Diyabetin doğal seyri

Plazma
Glukozu

126 mg/dL



Relatif β -hücre
fonksiyonu



-20 -10 0 10 20 30

Diyabetli yıllar

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

Diabetes Care. 2006;29(8):1963-1972

Yaşam Tarzı Düzenlemeleri + Metformin

A1c \geq 7

+
İnsülin
En etkili

+
Sülfonilüre
En ucuz

+
Glitazon
Hipoglisemi riski yok

Metformin + Bazal insülin
± Glitazon

GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

A1C

%7 ↘

Plazma Glukozu
mg/dl

Yemek öncesi

90-130

Yemek sonrası

180 ↘

Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavisi

Klasik Endikasyonlar

- Ciddi hiperglisemi ile başvuran hastalar
- OAD tedavisine rağmen hiperglisemi
- Dekompanzasyon
 - Akut yaralanma, stress, infeksiyon, Mİ
 - Ciddi hiperglisemi ile birlikte ketonemi ve/veya ketonüri
 - Kontrolsüz kilo kaybı
 - Diyabetojenik ilaç kullanımı (örn, kortikosteroid)
- Cerrahi
- Gebelik
- Renal veya hepatik hastalık

İnsülin başlanmış tip 2 diyabetli hastada

1. Artık yalnızca insülin kullanılmalıdır
2. İnsülin mutlaka kullanılmalı ama birlikte OAD verilebilir
3. İnsülin kesilebilir, OAD ile devam edilebilir

Direkt İnsülin Başlanmış Hastaların Takibinde;

- Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra oral ajanlar başlanabilir ve istenirse insülin kesilebilir.

İnsülin tedavisi nelere sebep olabilir?

1. İnsülin direncinde artış
2. Kardiyovasküler riskte artış
3. Kilo alma
4. Hepsi

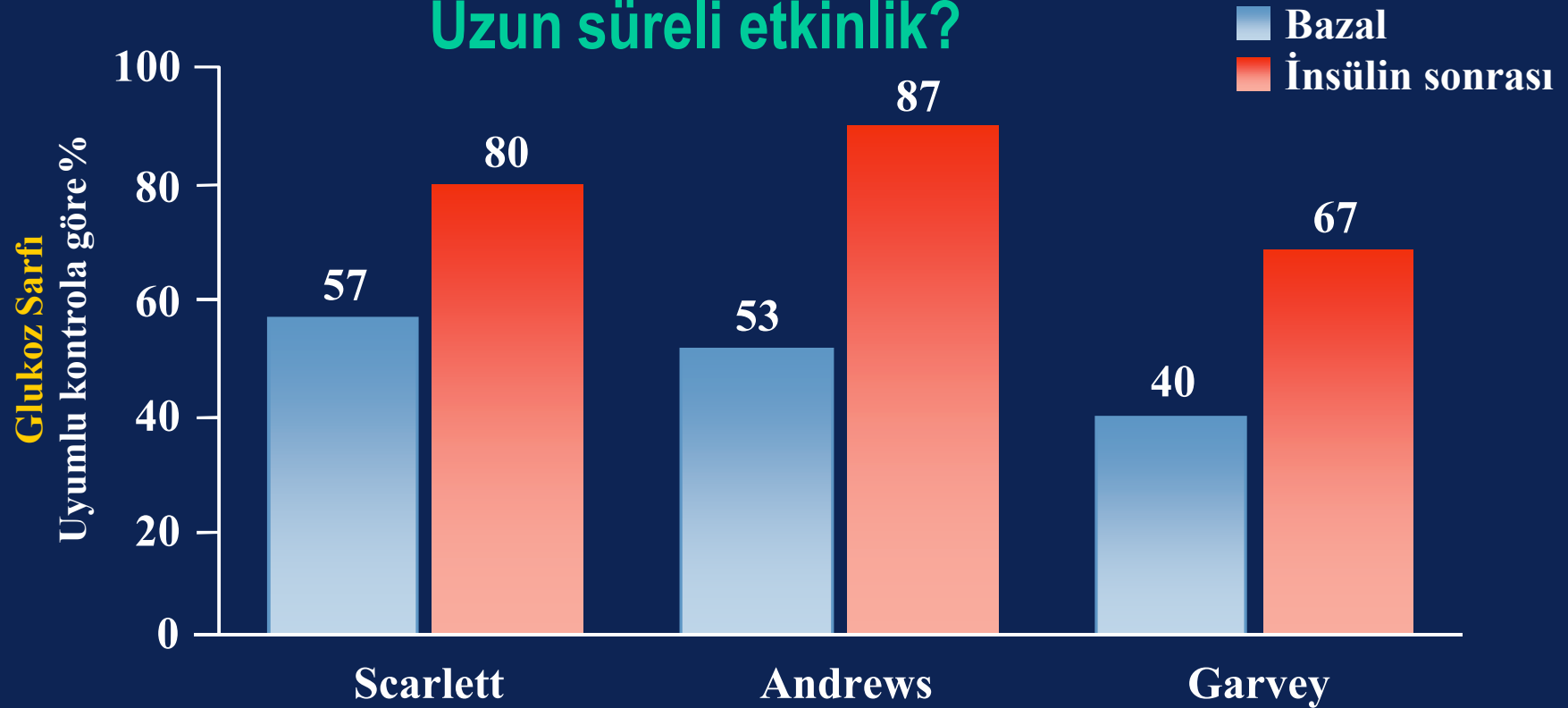
İnsülin tedavisi ile ilgili sık duyulan kaygılar

İnsülin tedavisi nelere sebep olabilir!!!

- **İnsülin direncinde artış**
- **Kardiyovasküler riskte artış**
- **Kilo alma**
- **Hipoglisemi**

İnsülin direnci kısa süreli yüksek doz insülin tedavisi ile azalır.

Sebeup: Glukotoksisitenin ortadan kalkması?
Uzun süreli etkinlik?



Scarlett, et al. *Diabetes Care*. 1982;5:353-363; Andrews, et al. *Diabetes*. 1984;33:634-642; Garvey, et al. *Diabetes*. 1985;34:222-234.

Kilo alma

UKPDS

10 yılda konvansiyonel tedavi alan gruba göre daha fazla kilo alımı

	kg
Ana çalışma	
Gliburid	1.7
İnsülin	4.0
Metformin altçalışması*	
Metformin	~0
Gliburid	~2-3
İnsülin	~4-5

*Values estimated from published illustrations.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-853; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-865.

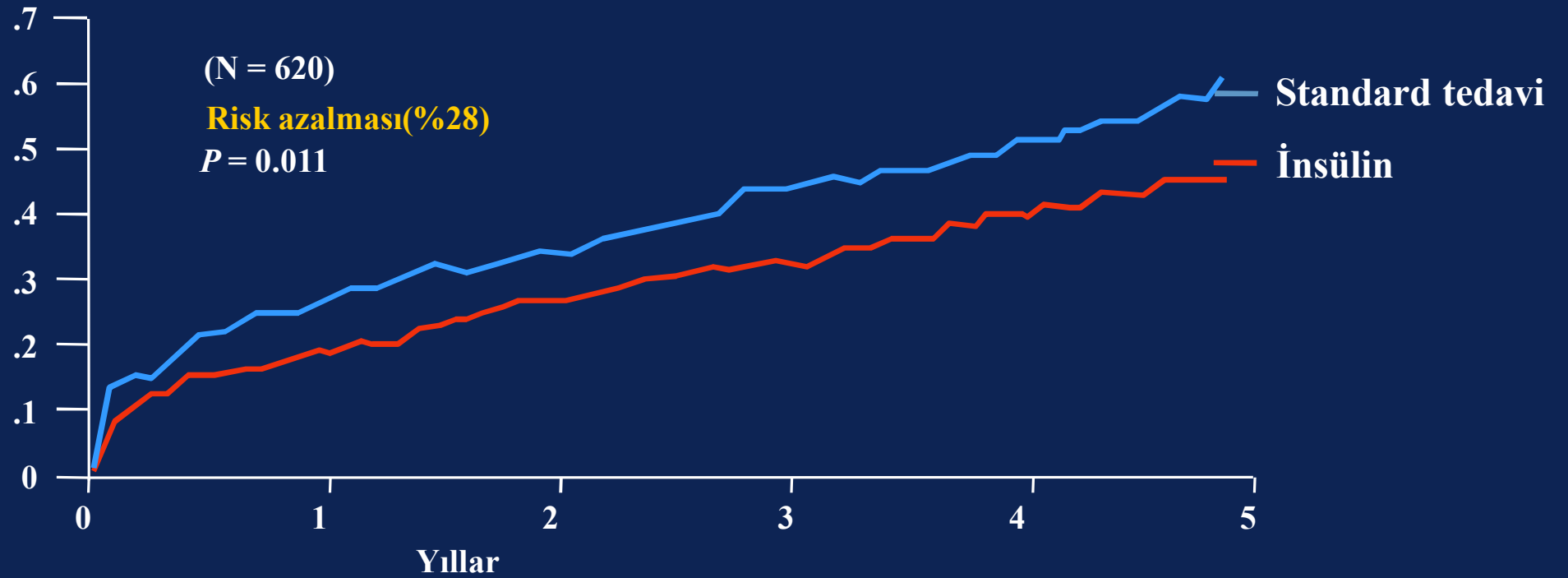
55 yaşında tip 2 diyabetli hasta, AKS tanısı ile yatırılıyor
Metformin, sülfonilüre ve glitazon kullanıyor
Yatışta bakılan KŞ: 220 mg/dL,
Glisemik kontrol için ne önerirsiniz?

1. OAD devam
2. Glitazon dışında OAD devam
3. OADye insülin eklenmesi
4. OAD stop insülin başlanması

Kardiyovasküler Risk

Mİ sonrası mortalite

DIGAMI Çalışması (1!)



İnsülin tedavisi önündeki ENGELLER

Kilo Alımı Metforminle en aza indirgenmiştir

	Yki-Järvinen		Avilés-Santa		Bergenstal	
	Ins	Ins + Met	Ins	Ins + Met	Ins	Ins + Met
Deneklerin sayısı	24	19	22	21	22	20
Çalışmanın süresi (ay)	12	12	6	6	4	4
Son insülin düzeyi (U/d)	53	36	120	92	136	99
Son HbA1c	7.9	7.2	7.6	6.5	7.0	7.1
Kilo alımı (kg)	4.6	0.9	3.2	0.5	0.5	-1.4
Ortalama kilo alımı (kg)						
		Metforminsiz	2.8			
		Metforminli	0			

Avilés-Santa, et al. *Ann Intern Med.* 1999;131:182-188; Bergenstal, et al. *Diabetes.* 1998;47(suppl 1):A89. Abstract 347;

Yki-Järvinen, et al. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-396.

Hipoglisemi UKPDS

Yıllık hasta sayısı oranları

	Hipoglisemi	Major ataklar
Ana çalışma		
Diyet	1.2	<1
Gliburid	18	<1
İnsülin	36	2.3
Metformin altçalışması (obez hastalar)		
Diyet	<1	<1
Metformin	4	<1
Gliburid	18	<1
İnsülin	34	2.5

İnsülin Preperatları

sınıf

Human insülinler

İnsülin analogları

Karışım insülinler

ajanlar

Reguler (kristalize), NPH

Aspart, lispro, glargin, detemir

Human 70/30

Humalog mix 75/25

Novomix 70/30

İnsülin Analogları

A-zinciri

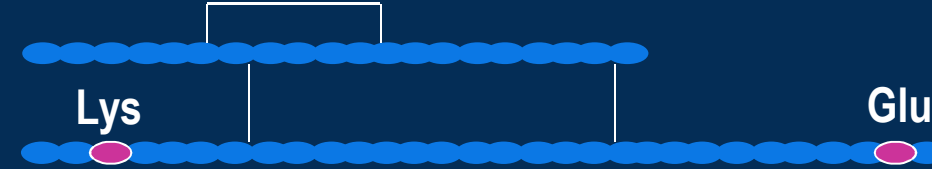
B-zinciri



Human İnsülin



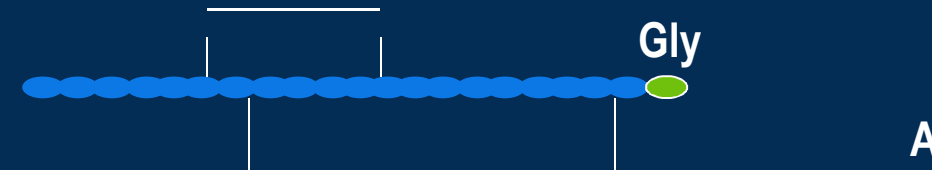
Aspart



Glulisin

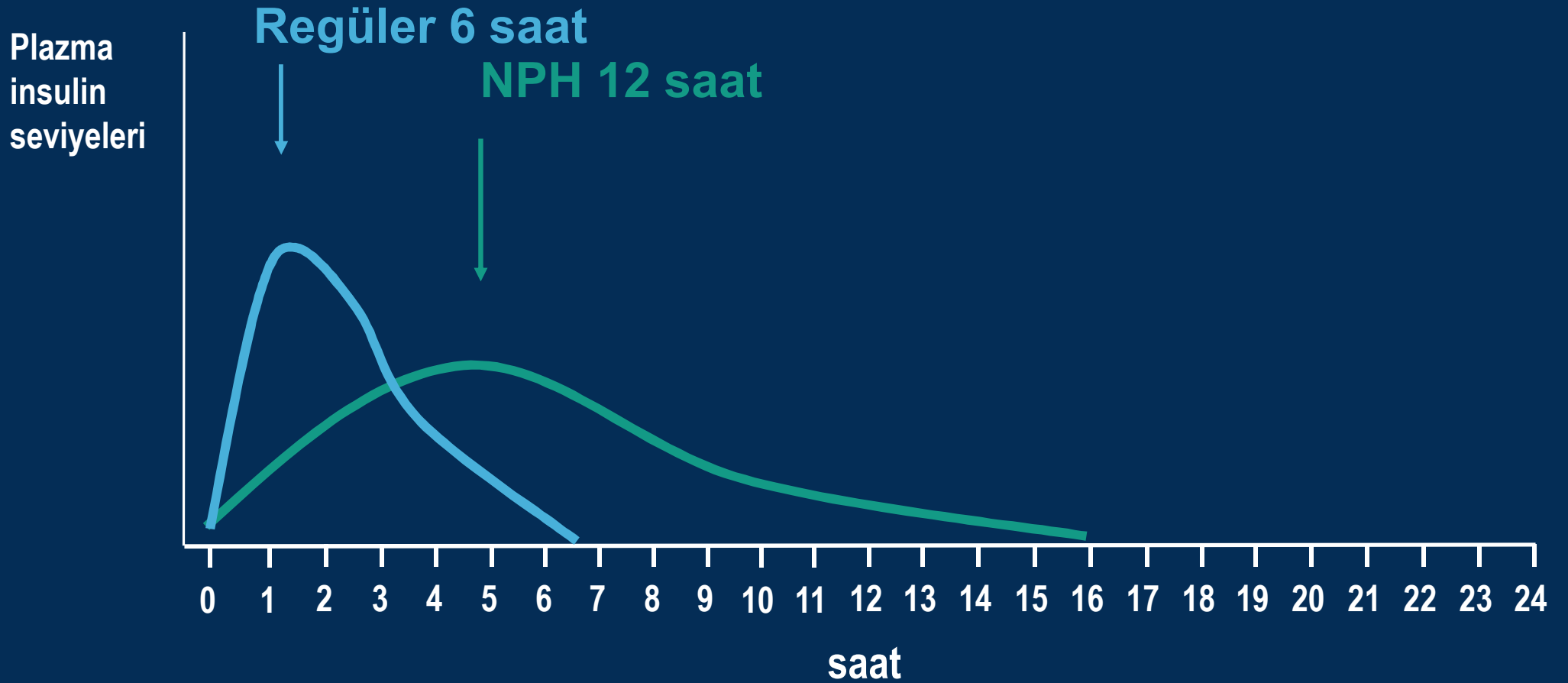


Lispro

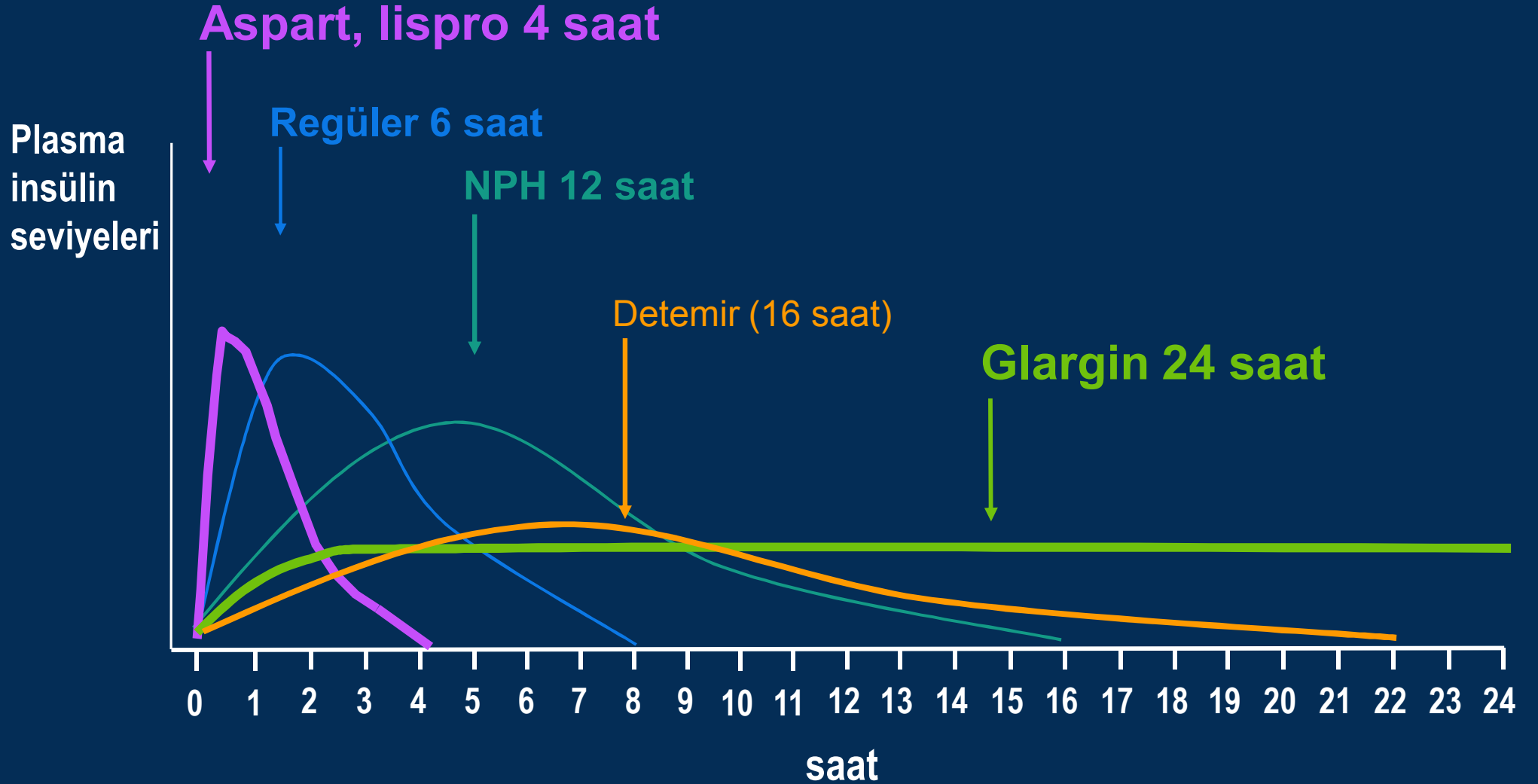


Glargin

Human insülin profilleri

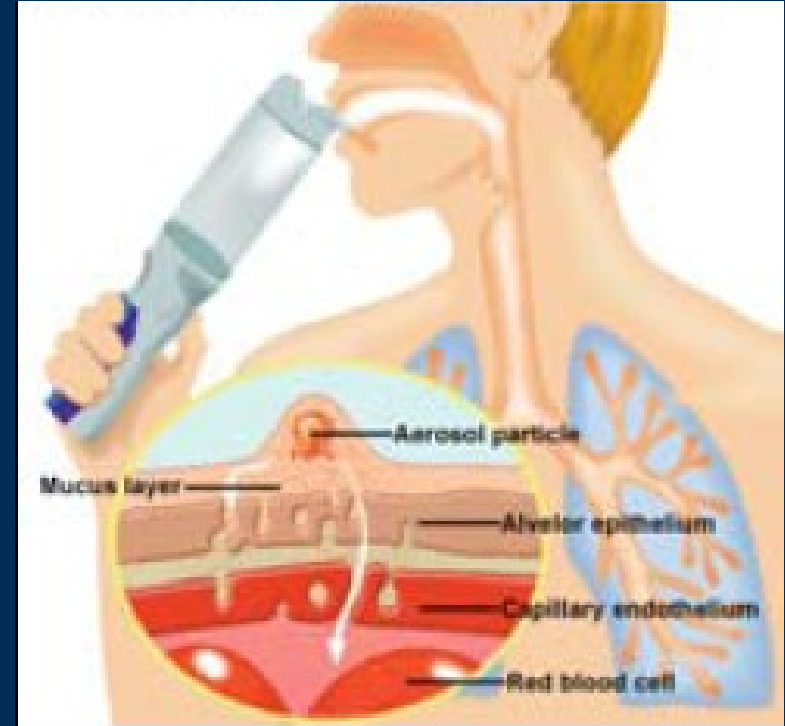


İnsülinlerin etki profili



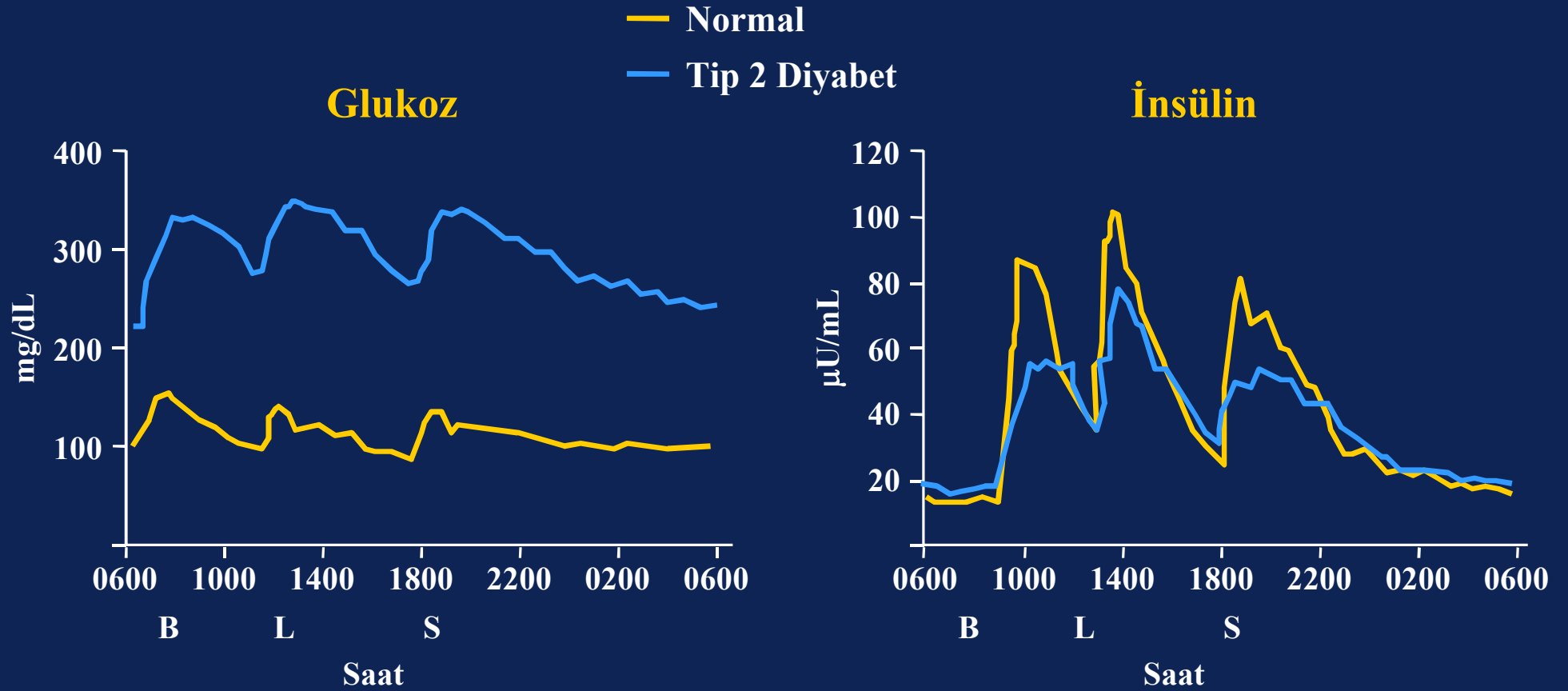
İNHALE İNSÜLİN

Hızlı etkili
(5-10 dk)



İnsülin - Glukoz Paternleri

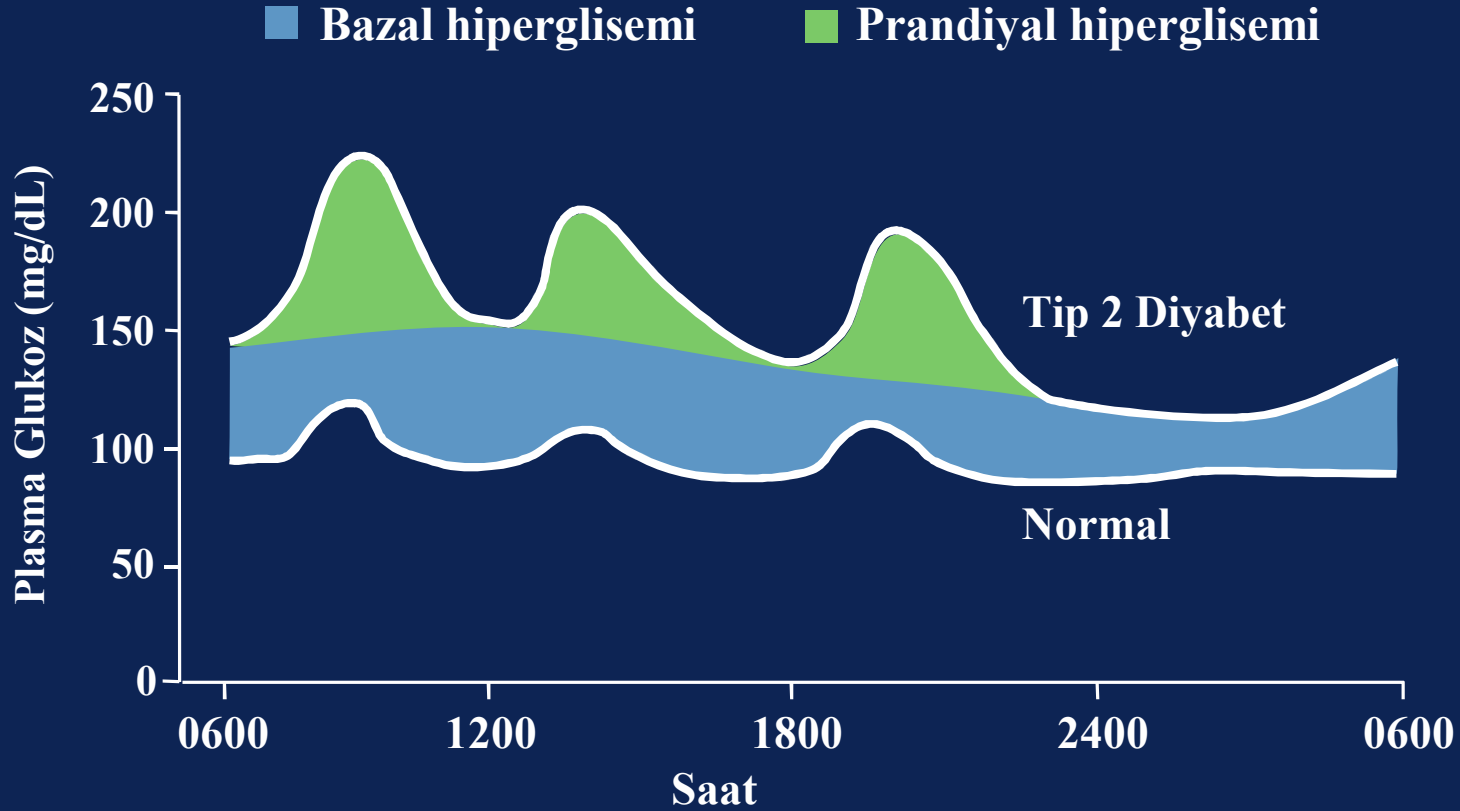
Normal ve tip 2 diyabet



İnsülin TEDAVİSİ İLE DOĞAYI TAKLİT ETMEK

İnsülin - Glukoz Paternleri

Bazal vs Prandiyal Hiperglisemi



Bazal/Bolus İnsülin Kavramı

- **Bazal İnsülin**

- Prandiyal dönem dışında ve gece boyunca glukoz üretimini baskılar
- Sabit bir düzeyde kalır

- **Bolus İnsülin (Prandial veya preprandiyal)**

- Postprandiyal hiperglisemiye sınırlar
- Serum düzeyi hızla yükselir ve 1 saatte pik yapar

İnsülin tedavisinde bazal- bolus oranı ne olmalıdır

1. $2/3$ bazal- $1/3$ bolus
2. $2/3$ bolus- $1/3$ bazal
3. $1/2$ bazal- $1/2$ bolus

Bazal/Bolus İnsülin Kavramı

- **Bazal insülin**
 - **Günlük ihtiyacın % 40-50 si**
- **Bolus insülin (yemeklerde)**
 - **Her yemekte günlük ihtiyacın %10 – 20si**

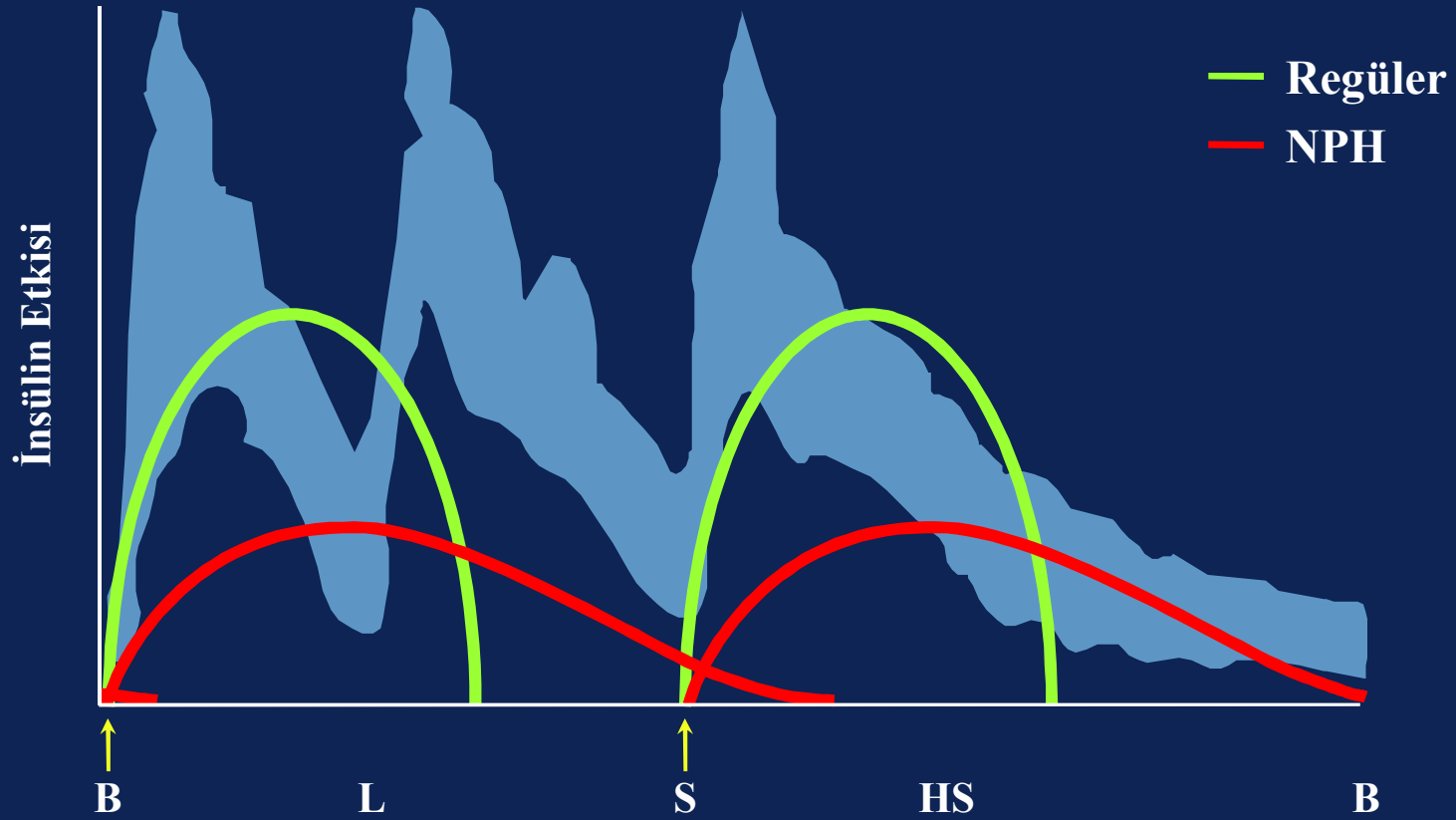
İnsan İnsülinleri ve Analoglarının Karşılaştırılması

İnsülin Preparatları	Etkinin Başlaması	Pik	Etki Süresi
Lispro/Aspart	5-15 dakika	1-2 saat	4-5 saat
Regüler	30-60 dakika	2-4 saat	6-10 saat
NPH	1-2 saat	4-8 saat	10-20 saat
Glargine	1-2 dakika	Düz	~24 saat

İnsülinin zaman içindeki seyri farklı bireyler arasında veya aynı bireyde farklı zamanlarda değişkenlik gösterir. Bu değişkenlik yüzünden burada gösterilen süreler sadece genel kurallar olarak düşünülmelidir.

İnsülin TAKTİKLERİ

Günde iki kez Split-mixed Rejimi

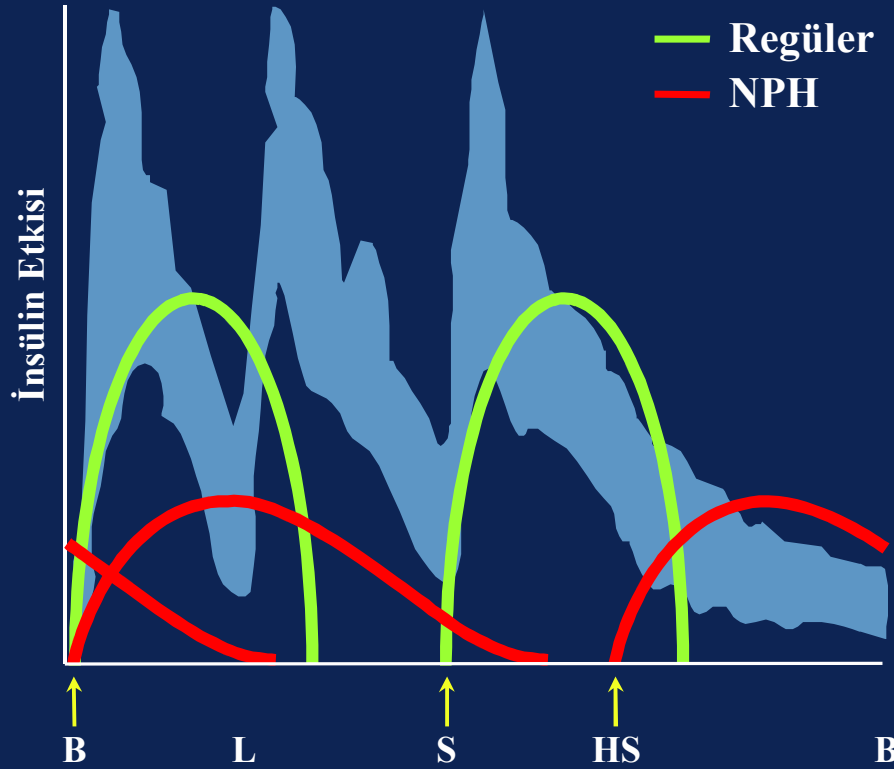


İnsülin TAKTİKLERİ

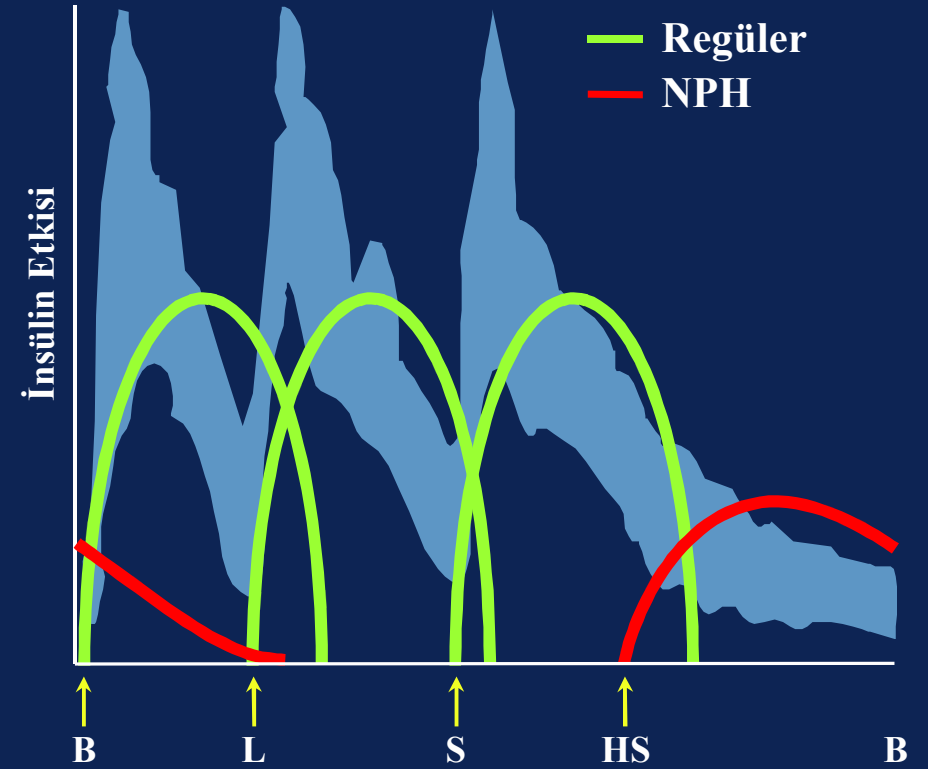
Günlük Çoklu Enjeksiyonlar (GÇE)

NPH + Regüler

NPH at AM and HS + Regular AC



NPH at HS + Regular AC



Regüler İnsan İnsülinlerinin Kısıtlılıkları

- **Etkisi hemen başlamaz**

- Yemekten 20 - 40 dakika önce uygulanması gerekir
- Yemek gecikirse hipoglisemi riski vardır.
- Fizyolojik postprandiyal hiperglisemi piki ile uyumlu değildir.

- **Etkisi uzun sürer**

- Etki 12 saate kadar uzayabilir
- Yüksek dozlarda etki süresi de uzar
- Geç postprandiyal hipoglisemi riski vardır

İnsülin TAKTİKLERİ

Kısa etkili analoglar: *Lispro ve Aspart*

Klinik özellikler

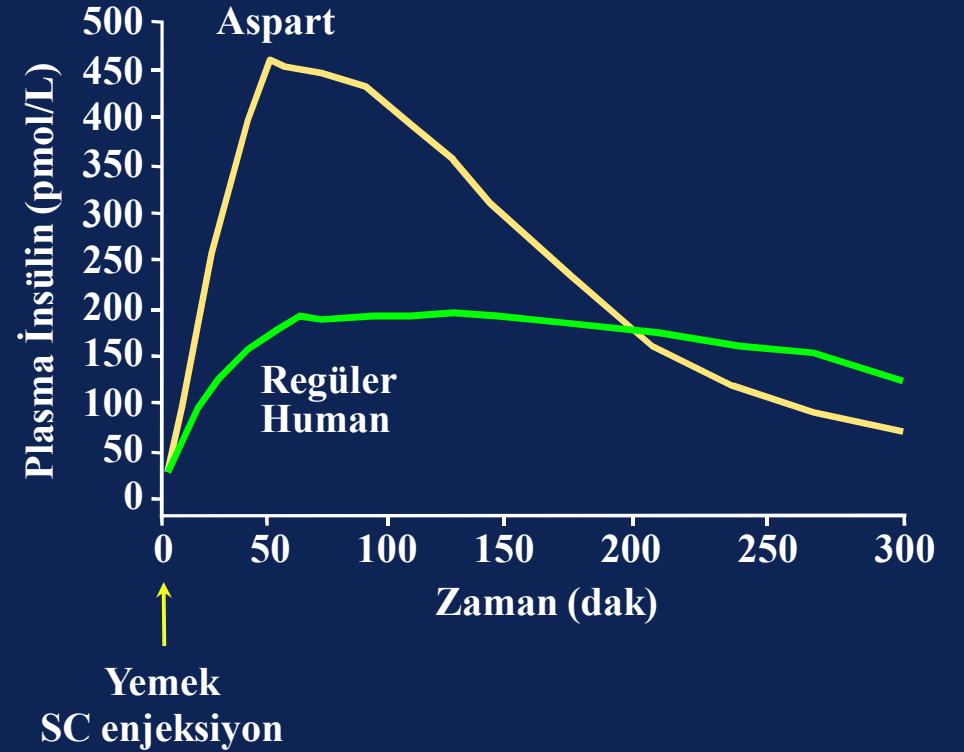
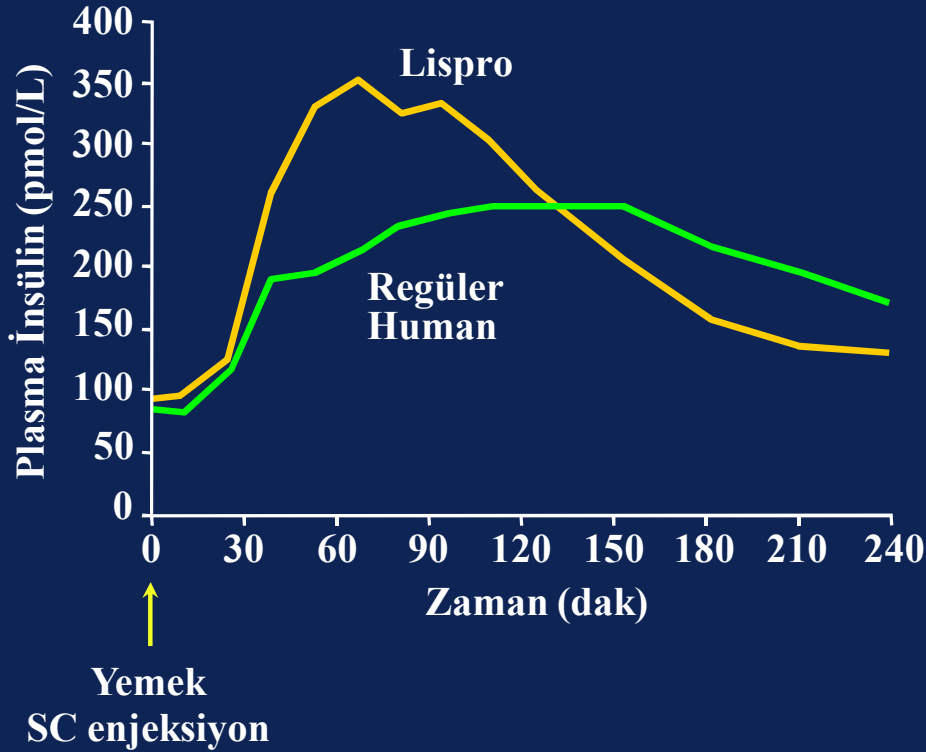
- Yemekten hemen önce uygulanabilir
- Etki daha hızlı başlar
- Postprandiyal hiperglisemi piklerini sınırlar
- Etki süresi daha kısadır
 - Geç postprandiyal *hipoglisemi daha azdır*
 - Ancak geç postprandiyal *hiperglisemi daha siktir*
 - Bazal insülin verilmesini gerektirir

Gastroparezisi Olan Hastada Lispro-Aspart

1. Yemekten 20 dk önce yapılır
2. Yemekten hemen önce yapılır
3. Yemekten sonra yapılır

İnsülin TAKTİKLERİ

Kısa etkili İnsülin Analogları: *Lispro* ve *Aspart* Plazma İnsülin Profilleri

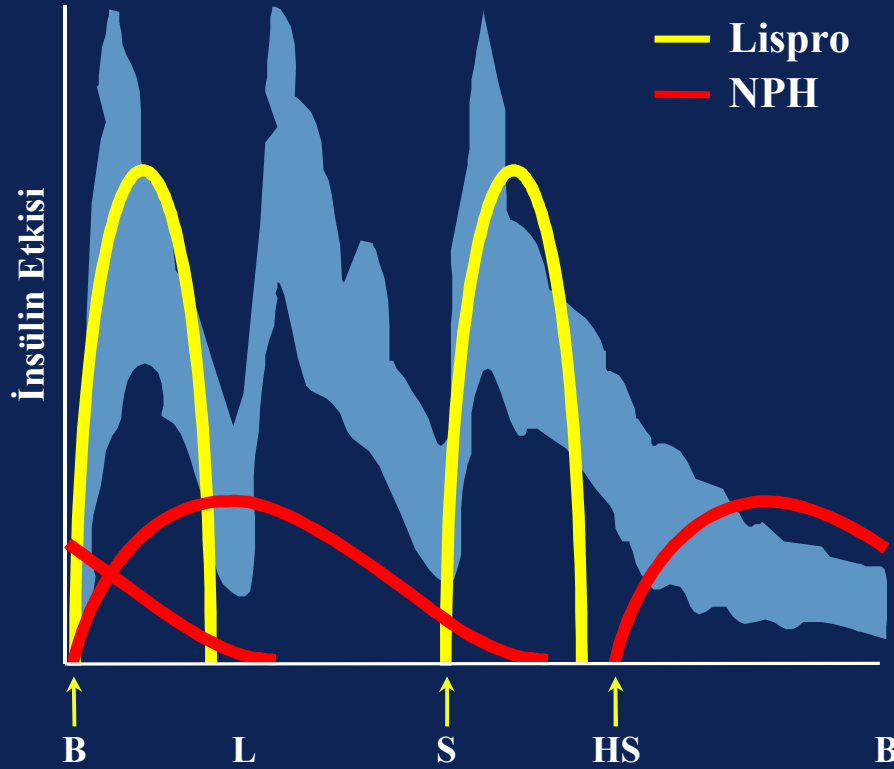


İnsülin TAKTİKLERİ

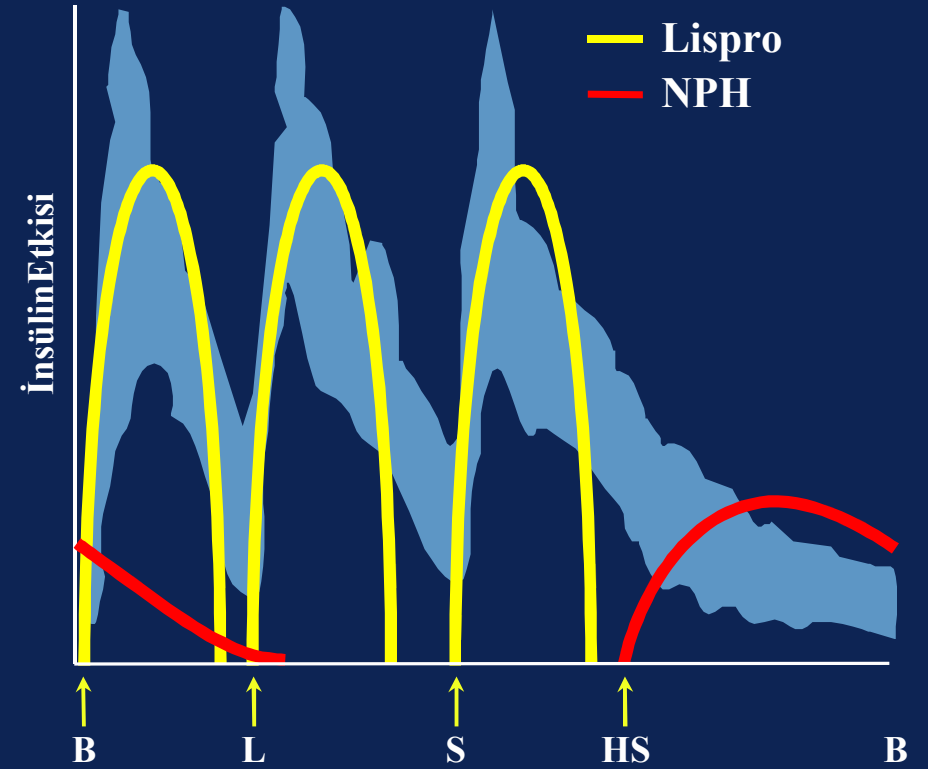
Günlük Çoklu Enjeksiyonlar (GÇE)

NPH + Prandial Lispro

Sabah akşam NPH + YÖ Lispro AC



Yatarken NPH + YÖ Lispro



İdeal Bazal İnsülin...

- Normal pankreatik bazal insülin salgılanımını taklit eder
- 24 saat civarında uzun süreli etki
- Düz, piksiz profil
- Tekrarlanabilir ve öngörülebilir etkiler
- Düşük nokturnal hipoglisemi
- Uyum için günde bir kerelik uygulama

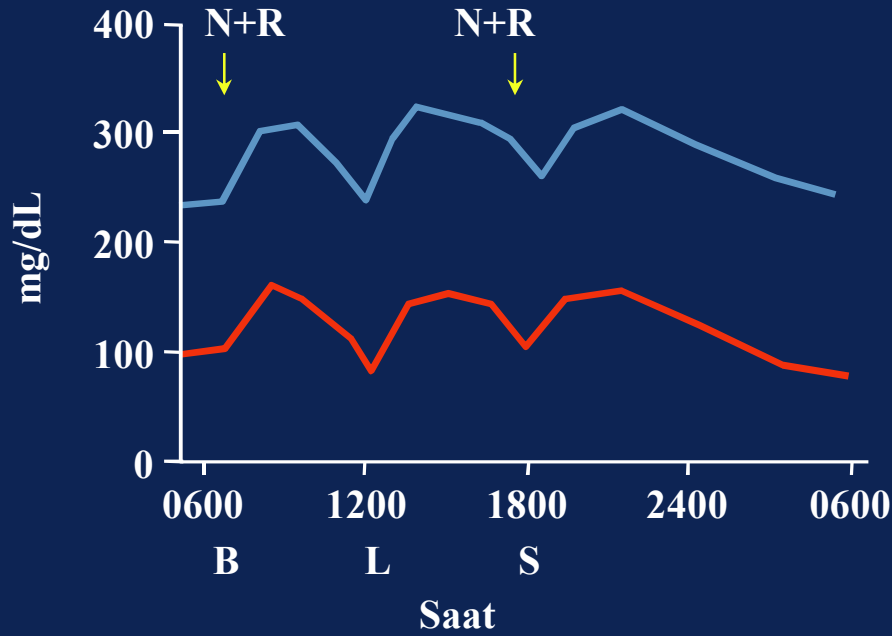
İnsülin TAKTİKLERİ

Çoğul Günlük Enjeksiyonlar

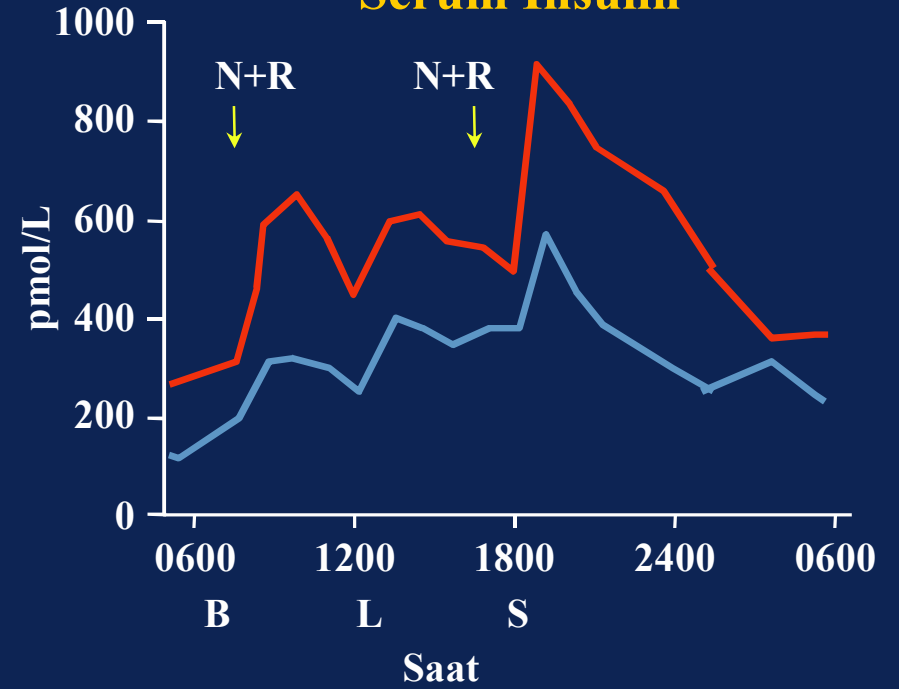
NPH + Regular, Günde İki Kez

— Sadece Diyet
— İnsülin 6 ay

Plazma Glukozu

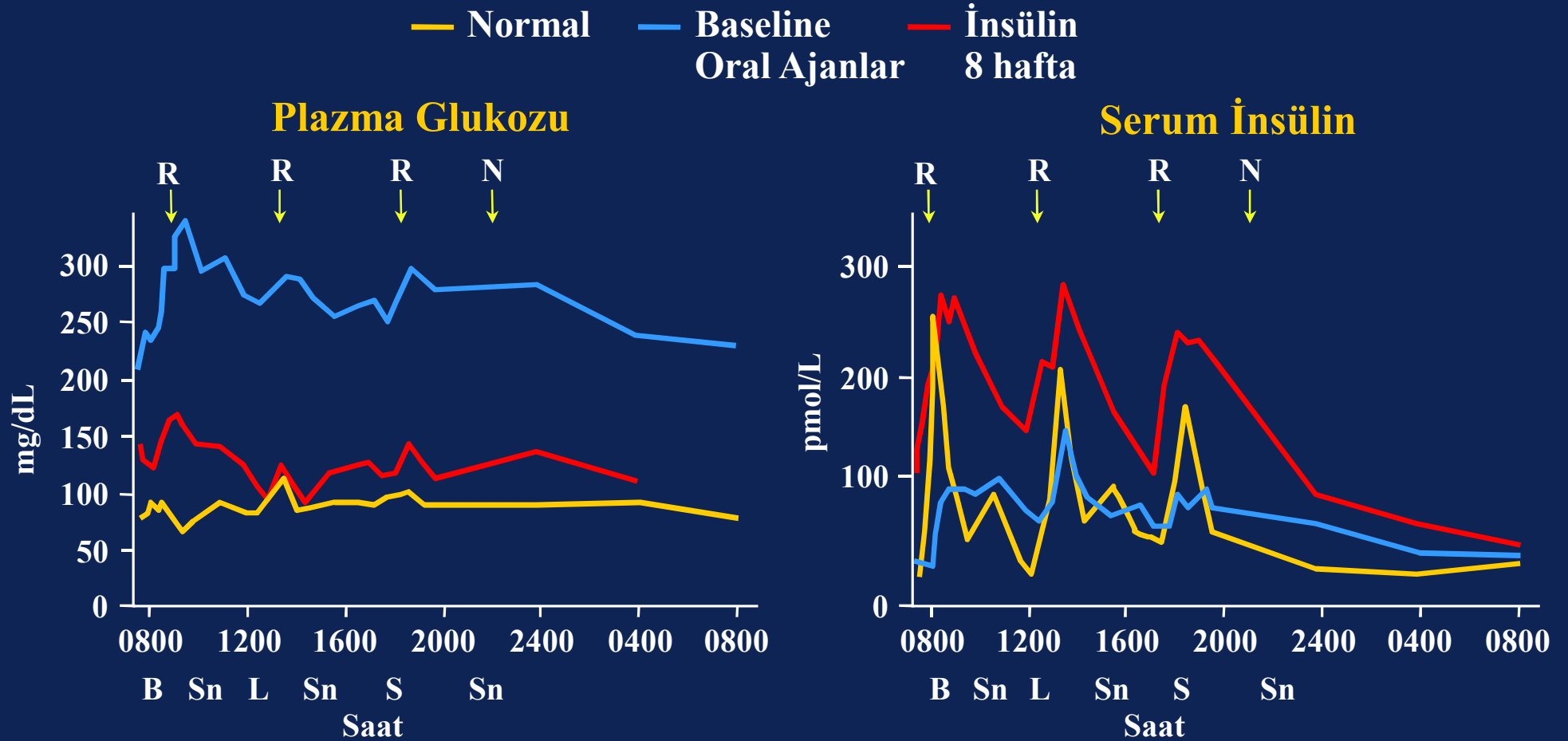


Serum İnsülin



İnsülin TAKTİKLERİ

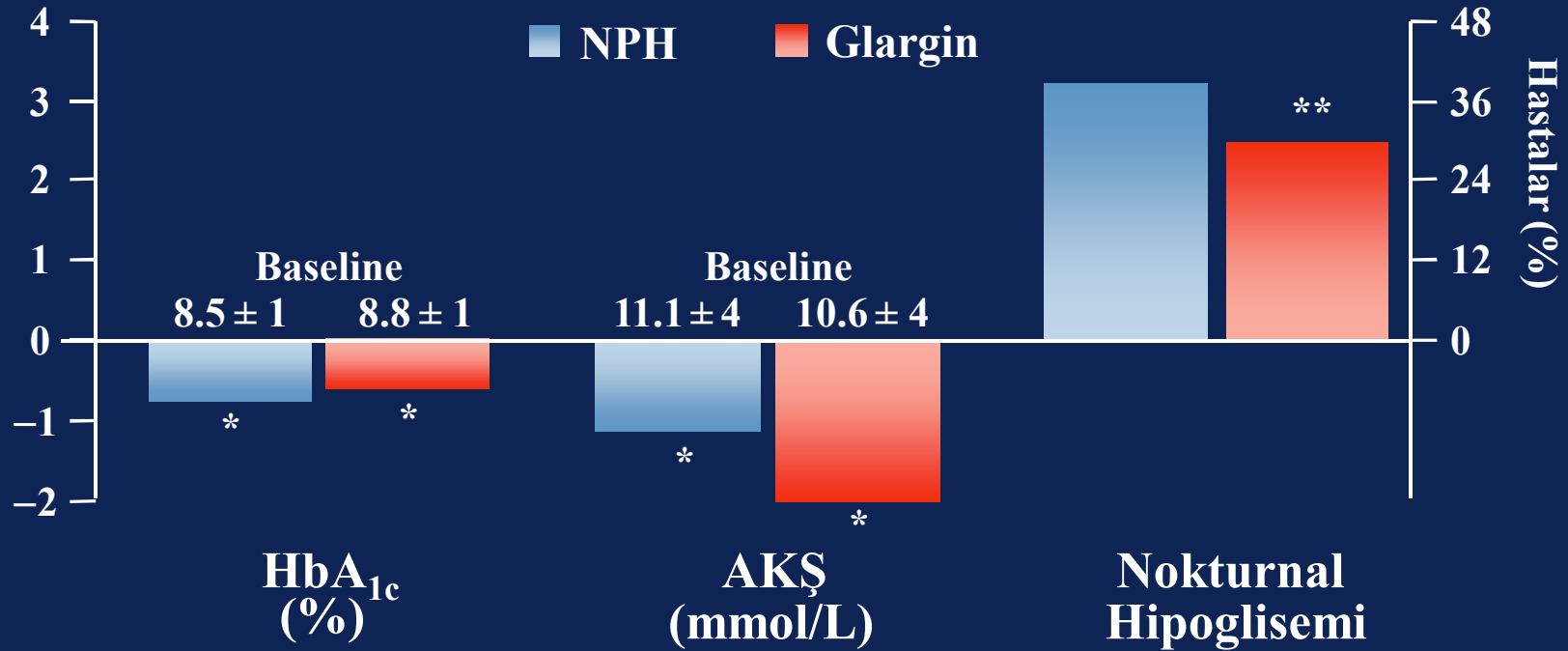
Çoğul Günlük Enjeksiyonlar Yatararken NPH + Prandial Regular



İnsülin TAKTİKLERİ

Çoğul Günlük Enjeksiyonlar

Prandial Regülerle birlikte Yatarken NPH'a karşı Glargin,



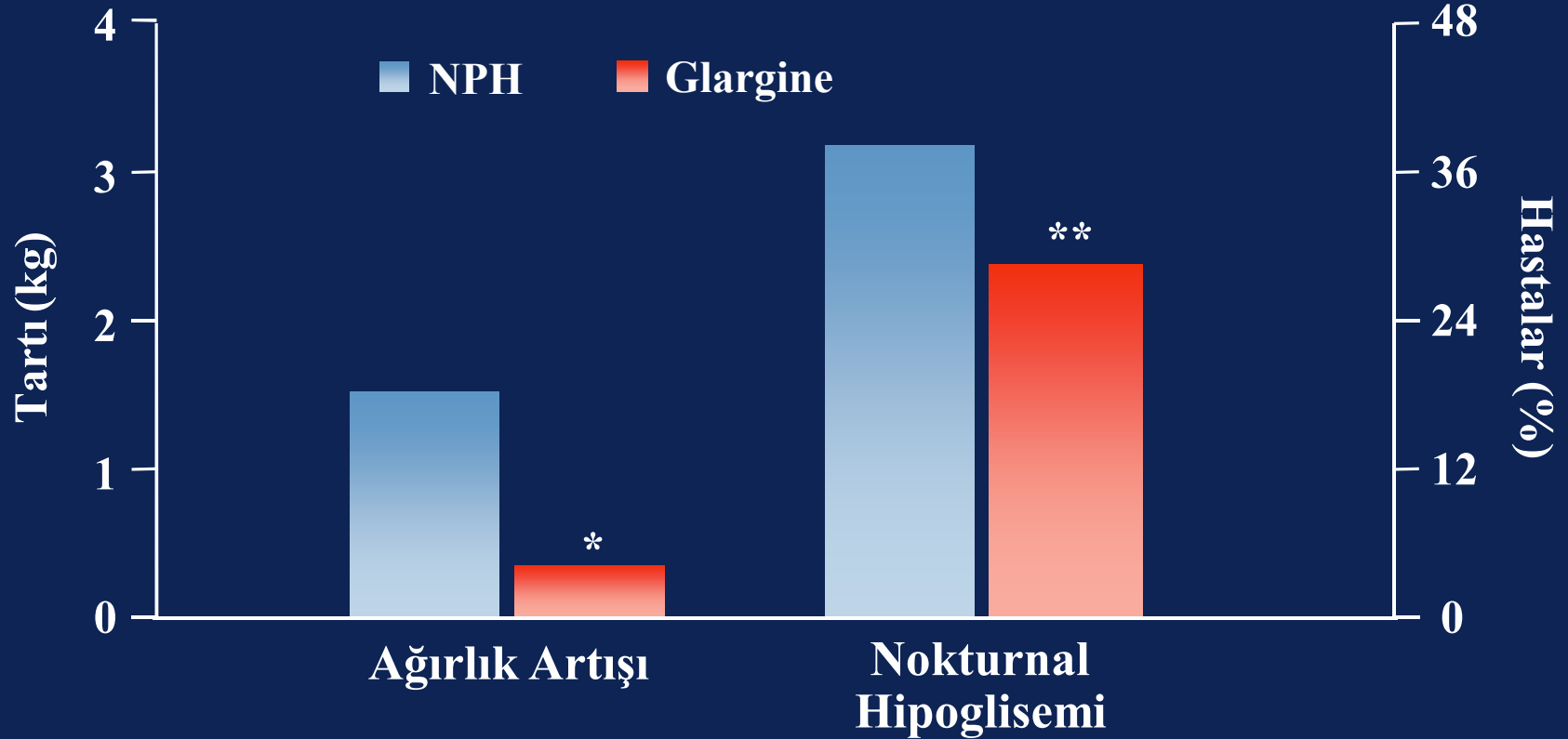
* $P < .01$ (her grup içinde baseline dan son noktaya değişim)

** $P < .02$ (NPH ile karşılaştırıldığında)

Rosenstock, et al. *Diabetes*. 1999;48(suppl 1):A100.

Çoğul Günlük Enjeksiyonlar

Prandial Regularlarla birlikte Yatarken NPH'a karşı Glargine



* $P < .0007$

** $P < .02$ (NPH'la karşılaştırıldığında)

Rosenstock, et al. *Diabetes*. 1999;48(suppl 1):A100.

İnsülin Glarjin İçin Başlangıç Dozu Kılavuzu

Tip 2 Hastası

Glarjin Dozajı

İnsülin kullanmayan hasta



Günde 10 IU ile başlanır *
Uygun şekilde titre edilir

Günde tek doz NPH'den geçiş



NHP ile aynı dozda başlanır
Uygun şekilde titre edilir

Günde iki doz NPH'den geçiş



NPH dozunun %20-30 azı ile başlanır †
Uygun şekilde titre edilir

* Sonra hastanın gereksinimine göre ayarlanır.

† Hipoglisemi riskini azaltmak için.

İnsülin Glarjin Titrasyonu İçin Öneri

Günde 10 IU bazal insülin dozuyla başlanır ve haftalık olarak ayarlanır

İnsülin dozundaki artış
(IU/gün)

>180 mg/dl	8
140-180 mg/dl	6
120-140 mg/dl	4
100-120 mg/dl	2

Tip 2 diyabette insüline başlama ve doz ayarlama

**Yatarken veya sabah Glarjin
veya
Yatarken NPH**

10ü veya 0,2ü/kg



AKŞ takibi:

- **Hedef 70-130mg/dl**
- **Her 3 günde bir 2ü↑**
- **AKŞ>180 ise her 3 günde 4ü arttır.**

**Yatarken veya sabah Glarjin veya
yatarken NPH 10ü veya 0,2ü/kg**

AKŞ takibi:

- Her 3 günde bir 2ü↑
- Hedef 70-130mg/dl
- AKŞ>180 ise her 3 günde 4ü arttır.

**Hipoglisemi olursa
veya
AKŞ <70 ise 4ü azalt
veya
toplam doz >60ü ise %10 azalt.**

**Yatarken veya sabah Glarjin veya
yatarken NPH 10ü veya 0,2ü/kg**

AKŞ takibi:

- Her 3 günde bir 2ü↑
- Hedef 70-130mg/dl
- AKŞ>180 ise her 3 günde 4ü arttır.

2-3 ay sonra A1C \geq 7%

Hipoglisemi olursa veya
AKŞ <70 ise 4ü↓ veya
toplam doz >60ü ise %10 azalt.

Hayır

Evet

**Aynen devam
3 ayda bir kontrol**

**AKŞ 70-130 ise öğle-akşam yemek öncesi
ve yatarken KŞ kontrol et.**

**Yüksek ise 4ü insülin ekle,
3 günde bir 2 ü ↓↑**

AKŞ 70-130 ise
öğle-akşam yemek öncesi ve yatarken KŞ kontrol et.
Yüksek ise 4 ü insülin ekle, 3 günde bir 2 ü ↓↑

Öğle öncesi KŞ ↑:
Kahvaltıya hızlı etkili insülin

Akşam öncesi KŞ↑:
Kahvaltıya NPH veya öğleye hızlı etkili insülin

Yatmadan önce KŞ↑:
Akşam yemeğine hızlı etkili insülin

3 ay sonra
A1C > 7%

Yemek öncesi KŞ ↑ ise ek insülin enjeksiyonu
A₁C hedefin üstünde ise
2. saat postprandial KŞ kontrol et
ve preprandial hızlı etkili insülin ekle

AKŞ 70-130 ise
öğle-akşam yemek öncesi ve yatarken KŞ kontrol et.
Yüksek ise 4 ü insülin ekle, 3 günde bir 2 ü ↓↑

Öğle öncesi KŞ ↑:
Kahvaltıya hızlı etkili insülin

Akşam öncesi KŞ↑:
Kahvaltıya NPH veya
öğleye hızlı etkili insülin

Yatmadan önce KŞ↑:
Akşam yemeğine
hızlı etkili insülin

3 ay sonra
A1C > 7%

Yemek öncesi KŞ ↑ ise ek insülin enjeksiyonu
A₁C hedefin üstünde ise
2. saat postprandial KŞ kontrol et
ve preprandial hızlı etkili insülin ekle

KŞ Takibini Ne Zaman Yapalım?

Yemekten önce ve yatarken:

- Postprandial bakılırsa gereksiz aşırı doz verilebilir.
- Gebelerde postprandial de bakılmalıdır.

- 53y ♀
- Asthma + Pnömoni nedeniyle yoğun bakıma yatırılıyor
- intübasyon
- Antibiyotik-streoid
- Gelişte KŞ:183 mg/dl
- Yoğun bakımda 3. saatte KŞ:264mg/dl

Ne yaparsınız?

- 1. İnsülin infüzyonu başlarım**
- 2. SC kristalize insülin başlarım**
- 3. KŞ takibine göre 24 saat sonra karar veririm**
- 4. İnsülin glarjin başlarım**

Hastanede Yatan Hastalar

- Ciddi hiperglisemi yoksa, hasta hemen taburcu olacaksa infüzyon yerine SC insülinler verilebilir.
- Ciddi hiperglisemi (300-400 mg/dl) 24 saatten fazla sürmüş ise İV infüzyon
- $K\check{S} > 250-300$ = ciddi hiperglisemi:
 - Vasküler-Hemodinamik-immün sistem üzerine kötü etkileri var.

İntravenöz Kristalize İnsülin İnfüzyonunda İnsülinin yarı ömrü ne kadardır?

- 1. 5 - 10 dk**
- 2. 30-60 dk**
- 3. 1 - 2 saat**
- 4. 4 - 6 saat**

Hastanede Hedef KŞ deęerleri

YER

KŞ

YBÜ

~110mg/dl

Genellikle <180mg/dl

Servis

90-130mg/dl

<180mg/dl

YAZAR BU HEDEFLERİN FAZLACA KATI OLDUĐUNA İNANIYOR.

Taburcu olurken...

- Doz basitleştirilmelidir. Çoğu hastada günlük tek doz bazal insülin yeter.
- 25-30 üniteden daha az insülinle çok iyi kontrolde olanlarda oral ajanlar yeterli olabilir.

Gelecekteki İnsülin Tedavisi

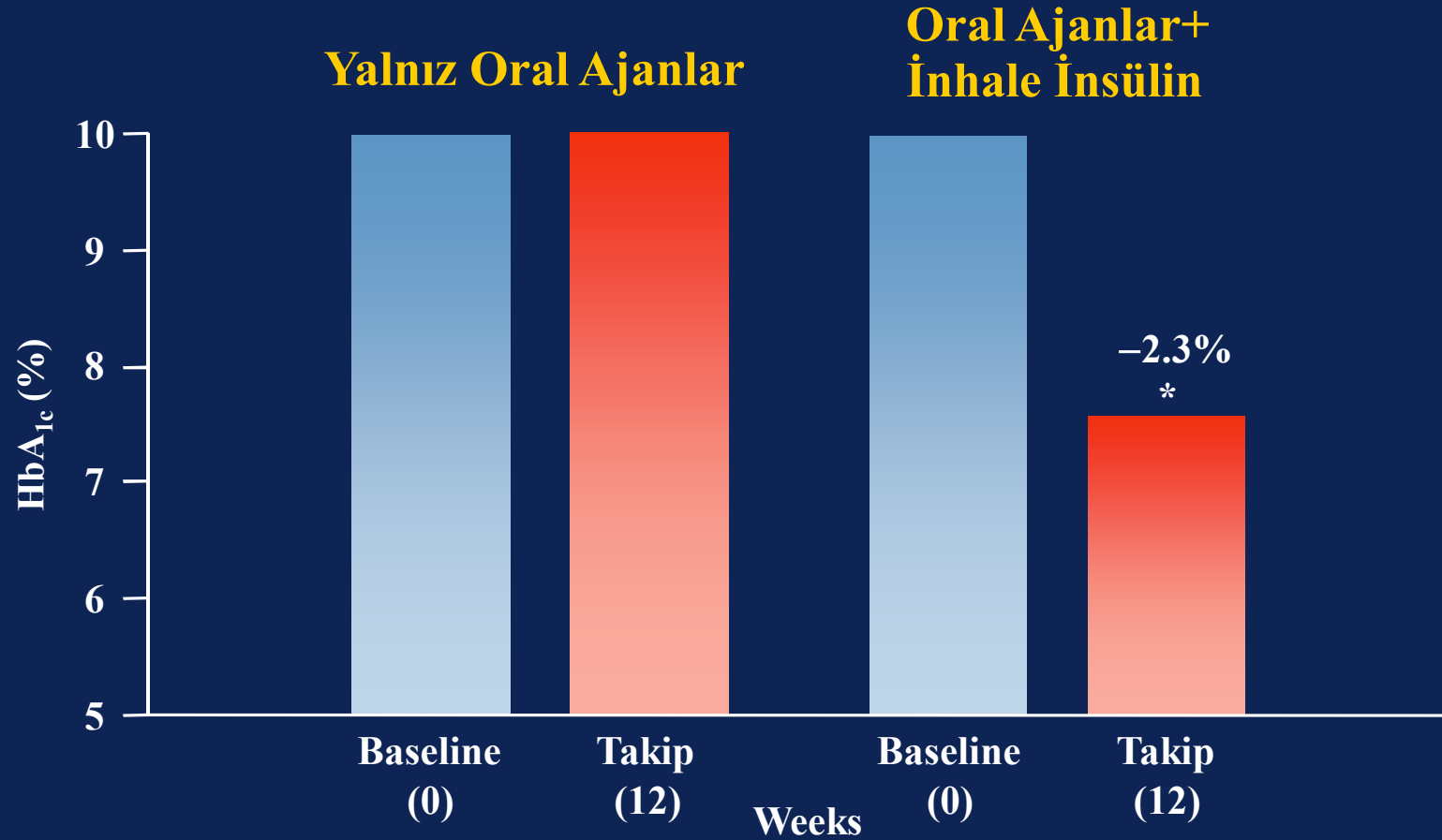
İnsülin Taktikleri: GELECEK

- **Oral Ajanlar+Bazal İnsülin Glargin Kombinasyonu**
- **Oral Ajanlar + Bolus İn hale İnsülin Kombinasyonu**
- **Bazal İnsülin Glargin + Bolus İn hale İnsülin**

İnsülin TAKTİKLERİ: GELECEK

Oral Ajanlar + Prandial İn hale İnsülin

HbA_{1c} Üzerine Etki



* $P < .001$

Weiss, et al. *Diabetes*. 1999;48(suppl 1):A12.

İnsülin TAKTİKLERİ: GELECEK

Glargin + Oral Ajanlar ya da İn hale İnsülin

