

Diyabette İnsülin Tedavisi 2021

Editörler:

Prof. Dr. M. Temel Yılmaz
Prof. Dr. Kamile Gül



TÜRKİYE DİYABET VAKFI İNSÜLİN ÇALIŞMA GRUBU

Diyabette İnsülin Tedavisi 2021

İNSÜLİN
100



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

TÜRKİYE DİYABET VAKFI İNSÜLİN ÇALIŞMA GRUBU

ISBN 978-605-69309-7-3
1. Baskı Mayıs 2021



Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

Pasifik Reklam ve Tanıtım Hizmetleri
Tel: 0216 348 97 22
e-posta: pasifik@pasifikreklam.net



Görsel Yönetmen

Fatih Göksu



Baskı

Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş.



Telif Hakkı

TURKDİAB Diyabette İnsülin Tedavi Rehberi 2021, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Türkiye Diyabet Vakfı'na aittir. Önceden Türkiye Diyabet Vakfı'nın yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.



© Türkiye Diyabet Vakfı

Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66 Şişli / İstanbul
Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

Değerli Meslektaşlarım,

Bu yıl insülinin 1921 yılında Best ve Banting tarafından keşfinin 100. yılını kutluyoruz.

Yüzyıl öncesinde çağın en öldürücü hastalığı olan diyabet, İnsülin molekülünün tedaviye girmesiyle kontrol edilebilir bir hastalık olmuş ve milyonlarca insanın yaşamını kurtulmuştur.

İnsülinin 100 yıl önceki keşfini kutladığımız bu yılda, Türkiye Diyabet Vakfı, İnsülin Çalışma Grubu olarak **Diyabette İnsülin Tedavisi** kitabı ile sizlere ulaşabilmekten ötürü mutluyuz.

İnsülin Çalışma Grubunun değerli üyelerinin güncel bilgiler ve kendi deneyimleri doğrultusunda hazırladığı bu kitap insülin tedavisi konusunda hazırlanmış en geniş kapsamlı kitaptır.

Yazarlarımız tarafından gönderilen yazılar çok değerli editörlerimizin özverili çalışmaları ile basım aşamasına getirilmiştir.

Bu kitap diyabette insülin tedavisi ile ilgili yaklaşımları bilmek isteyen tüm meslektaşlarımıza hitap etmektedir.

Kitabımızda insülin tedavisi ile ilgili konular altı farklı bölüm halinde sunulmaktadır.

Bu bölümler içinde özellikle, insülinlerin farmakolojik özellikleri, Tip 1 ve Tip 2 diyabette ve diyabetin diğer formlarında insülin tedavi ve izlem protokolleri, gebelikte, cerrahi uygulamalarda ve diğer özel durumlarda insülin tedavisi, diyabetin kronik komplikasyonlarında insülin tedavisi, acil durumlarda insülin tedavisi, insülin tedavisinin yanıtızsızlık, insülin pompa tedavisi ayrıntılı olarak işlenmektedir.

Bu kitabın tamamlanmasında emekleri geçen ve bu kitabın hazırlanmasında imzası olan meslektaşlarımıza teşekkür ediyoruz.

Diyabette İnsülin Tedavisi kitabının diyabetle mücadelede sağlık alanında görev alan ekiplerin sürekli başvuracakları ve yararlanacakları bir kitap olması dileği ile saygılarımızı sunuyoruz.

Prof. M. Temel Yılmaz

Editör Kurul Adına

EDİTÖRLER

Prof. Dr. M. Temel Yılmaz

Prof. Dr. Kamile Gül

EDİTÖRLER KURULU

Mustafa Kemal Balcı

Berrin Çetinarslan

Ramis Çolak

İbrahim Şahin

Habib Bilen

Okan Sefa Bakıner

Adnan Gökçel

Murat Yılmaz

Neslihan Aydın

Zafer Pekkölçay

Ömercan Toplaoğlu

Ramazan Çakmak

İsimler alfabetik olarak sıralanmıştır.

YAZARLAR

Mine Adaş	Sinem Kıyıcı
Neslihan Aydın	Ayşe Kubat Üzüm
Okan Sefa Bakıner	Meral Mert
Mustafa Kemal Balcı	Ayten Oğuz
Zeynel Beyhan	Serpil Salman
Habib Bilen	Seda Sancak
Zeynep Cantürk	Mehmet Sargın
Ramazan Çakmak	Ramazan Sarı
Berrin Çetinarıslan	İbrahim Şahin
Ramis Çolak	Gonca Tamer
Ahmet Çorakçı	Seher Tanrıkkulu
Dilek Gagos Yavuz	Ömercan Toplaoğlu
Adnan Gökçel	Arzu Uzun
Kamile Gül	M. Muhittin Yalçın
Sibel Güldiken	İlhan Yetkin
Ela Keskin	M. Temel Yılmaz
Elif Kılıç Kan	Murat Yılmaz



novo nordisk®'in koşulsuz katkılarıyla.

İsimler soyadı alfabetik olarak sıralanmıştır.

1. BÖLÜM

İNSÜLİNLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

- 1-1 Bazal İnsülinler
- 1-2 Bolus İnsülinler
- 1-3 Konsantre İnsülinler
- 1-4 Hazır Karışım İnsülinler

2. BÖLÜM

İNSÜLİN TEDAVİ VE İZLEM PROTOKOLLERİ

2-3 TİP1 DİABETES MELLİTUS

- 2-1 Tedavi Protokolleri
- 2-2 Metabolik Hafıza ve Remisyon Kavramları
- 2-3 Brittle Diyabet Tedavisi

2-10 TİP2 DİABETES MELLİTUS

- 2-4 Bazal İnsülin Tedavisi
- 2-5 Hazır Karışım İnsülin Tedavisi
- 2-6 Bazal İnsülin ve Oral Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonu
- 2-7 Bazal İnsülin ve GLP-1 Agonisti Kombinasyonu
- 2-8 Bazal Plus İnsülin Tedavisi
- 2-9 Bazal Bolus İnsülin Tedavisi
- 2-10 İnsülin Tedavisinden İnsülin Tedavisine Geçiş

2-11 İNSÜLİN POMPALARI VE SÜREKLİ GLUKOZ ÖLÇÜM CİHAZLARI

3. BÖLÜM

ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

- 3-1 Tip 1 Diyabetik Gebe ve Gestasyonel Diyabette Tedavi
- 3-2 Cerrahi Öncesi ve Sonrası İnsülin Tedavisi
- 3-3 Böbrek ve Karaciğer Yetmezlikli Hastada İnsülin Tedavisi
- 3-4 Glukokortikoid Kullanımı ve İnsülin Tedavisi
- 3-5 Transplantasyon ve İnsülin Tedavisi
- 3-6 Ağır İnsülin Direncinde İnsülin Tedavisi
- 3-7 Oruç ve İnsülin Tedavisi
- 3-8 Yaşlı Hastada İnsülin Tedavisi

4. BÖLÜM

ACİL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

- 4-1 Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
- 4-2 Sepsis ve Yoğun Bakımda İnsülin Tedavisi

5. BÖLÜM

İNSÜLİN TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ VE YANITSIZLIK

- 5-1 Hipoglisemi
- 5-2 Diğer Yan Etkiler
- 5-3 Tedaviye Yanıtsızlık

6. BÖLÜM

İNSÜLİN TEDAVİSİ VE YAŞAM ŞEKLİ PLANLAMASI

- 6-1 Beslenme Tedavisi
- 6-2 Karbonhidrat Sayımı
- 6-3 Egzersiz Planlaması

KISALTMALAR

KAYNAKÇA



1. BÖLÜM

İNSÜLİNLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

1-1 İNSÜLİNLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Giriş: İnsülin fizyolojik olarak pankreastan bifazik salgılanmaktadır. Birinci fazda çeşitli uyaranlara yanıt olarak veziküllerde depolanmış halde bulunan insülin hızlıca salgılanmaktadır. İkinci fazda ise insülin yeniden sentezlenerek, sabit ve yavaş bir şekilde dolaşıma verilmektedir. İnsülinin yaklaşık %50'si bazal ve %50'si bolus şeklinde salgılanmaktadır.

BAZAL İNSÜLİNLER

Bazal insülinler, gece boyunca, açlık sırasında ve öğün aralarında (besin tüketilmeyen dönemlerde) glukoz kontrolünü sağlayan orta ve uzun etki süreli insülinlerdir. Bazal insülinler hepatik glukoz çıkışını baskılayarak açlık durumunda kan şekerinin normoglisemiye yakın seviyede tutulmasını sağlar, lipolizi baskılar ve ketoasidozun gelişmesini önler.

İdeal bir bazal insülin; başarılı glisemik kontrolü sağlamalı, pik yapmamalı, 24 saatlik etki süresine sahip olmalıdır ve endojen insülin sekresyonunu taklit edebilmelidir. Subkütan enjeksiyon sonrası yavaş ve uzun süreli bir emilim profiline sahip olmalı, gün içinde değişkenlik göstermemelidir. Hipoglisemi sıklığı yok sayılacak kadar düşük olmalı ve kilo artışı yapmamalıdır. Bu özellikleri tam olarak karşılayan ideal bir bazal insülin preparatı henüz mevcut değildir.

Bazal insülinler etki sürelerine göre orta, uzun ve ultra uzun etki süreli bazal insülinler olarak sınıflandırılabilir:

- **Orta etki süreli insülinler:** NPH (Neutral protamine hagedorn ya da isophane)
- **Uzun etki süreli analog insülinler:** Detemir ve glarjin U-100
- **Ultra uzun etki süreli analog insülinler:** Glarjin U-300, Degludec insülin

Orta etki süreli insülinler

NPH (Neutral protamine hagedorn)

Bu grupta NPH insülin yer almaktadır. Fosfat tamponunun içerisinde protamin ve çinko ile kompleks hale getirilmiş doğal insülin süspansiyonudur. Bu formülasyon, çözeltinin dissolüsyon süresini uzatarak insülin etki süresinin uzamasını sağlar. Diğer insülinlerin aksine, bulutsu/bulanık görünümde değildir.

Tip 1 diabetes mellitus (DM), Tip 2 DM tedavisinde ve pediyatrik yaş grubunda kullanılabilir. Ülkemizde NPH preparatları mevcuttur (Humulin N U-100). 1mL'de 100 ünite (U-100) formunda, 3 ve 10 mL'lik preparatları vardır. i.v, i.m veya insülin pompasıyla uygulanmamaktadır. Subkütan uygulandıktan sonra etkisi 1-3 saat içinde başlar ve 4-8 saatte pik konsantrasyona ulaşır. Etkisi 7-14 saat sürmektedir. 24 saatten kısa etki süresi sebebiyle Tip 1 DM'de bölünmüş dozda verilmelidir. Gün içinde bölünmüş dozlarda verilmesi, hipoglisemi riskini azaltır ve daha sabit bir bazal insülin düzeyi sağlar. Gebelik kategorisi B'dir.

Uzun etki süreli analog insülinler

İnsülin detemir

İnsülin B zinciri 30. pozisyonundaki threonin çıkarılarak, B zinciri 29. pozisyonundaki Lizin aminoasitinin ϵ -amino grubuna myristoyl eklenmesiyle oluşur. Bu değişim insülin molekülünün albümine afinitesini artırır ve etki süresi uzar. Subkutan (s.c) enjeksiyondan sonra 60-90 dakikada etkisi başlar ve 6-8 saatte pik konsantrasyona ulaşır. Etki süresi 18-20 saattir ve doz bağımlıdır. Özellikle 0.8 ünite/kg'den yüksek dozlarda etki süresi 22-23 saate kadar uzayabilir ve etkisi daha az değişken hâle gelir. Tip 1 DM hastalarında, etki süresi 24 saatten kısa olduğu için, günde 2 defa uygulama gerekebilir. Pediyatrik yaş grubunda (≥ 2 yaş) da kullanılabilir. U-100 formundadır. İntravenöz (i.v) veya i.m veya insülin pompasıyla uygulanmamaktadır.

U-100 insülin glarjin

İnsülin B zincirinin C terminaline 2 adet arjinin eklenmesi ve A zincirinin 21.pozisyonundaki asparajinin glisin ile değiştirilmesi sonucunda insülin glarjin oluşur. Nötral pH'ya sahip subkütan dokuya enjekte edildiğinde, insülin agregasyonu gelişir. Bu sayede subkütan dokudan uzamış ve öngörülebilir bir salınım gerçekleşir. Glarjinin asidik pH'sı sebebiyle, nötral pH'ya sahip regüler, lispro ve aspart gibi hızlı etkili insülinler ile karıştırılarak kullanılamaz.

Pediyatrik yaş grubunda (≥ 6 yaş) kullanılabilir. Subkütan enjeksiyondan sonra etkisi 60-90 dakika içinde başlar ve minimal pik etki gösterir. Etki süresi 20-24 saat kadar sürer. İntravenöz, i.m veya pompa ile kullanılmamaktadır. Gebelik kategorisi C'dir.

Ultra uzun etki süreli analog insülinler

U-300 İnsülin Glarjin

U-300 insülin glarjin, glarjinin konsantre formudur ve 1mL'de 300 ünite bulunur. Hacmi U-100 insülin glarjinden daha küçüktür. pH'sı 4 'tür. Asidik pH insülin heksamerin stabilizasyonunu sağlar. Nötral pH'daki subkütan dokuya enjekte edildiğinde, insülin agregasyonu gelişir ve subkütan dokudan uzamış bir salınım gerçekleşir. Hızlı ve kısa etkili insülinler ile karıştırılmamalıdır. Etkisi 6 saatte başlar, 12-16 saatte ortaya çıkan minimal bir piki vardır. Etki süresi 36 saate kadar uzamaktadır. İnsülin naiv hastalarda, ilk insülin olarak başlandığında maksimum glukoz düşürücü etkisi 5 günde ortaya çıkar. Bu sebeple U-300 insülin glarjin başlandığında ilk günlerde ek tedavi gereksinimi olabilir. Doz titrasyonunu 3-4 günde bir yapmak gerekir. Minimal pike sahip olması ve gün içi değişkenliğinin daha az olması sebebiyle hipoglisemi yan etkisi düşüktür. U-300 glargin, U-100 glargin ile benzer Glikozile hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyi sağlayabilmektedir.

Ünite bazında bakıldığında, glukoz düşürücü etkisi U-100 insülin glarjinden düşüktür U-100 glargin insülininden U-300 glargine geçişte doz değişimi gerekmez (bir miktar doz artışı yapılabilir).

U-300 glargin insülininden U-100 glargin insüline geçişte ise, U-100 glarginin zayıf da olsa pik etkisinin olmasından dolayı hipoglisemi riskinden kaçınmak için, dozun %20 azaltılması önerilmektedir. Bazı olgularda U-300 glargin insülinin, 100 glargine kıyasla daha fazla dozda kullanılmasına rağmen kilo üzerine olumsuz etkisinin daha az olduğu görülmektedir.

Pediyatrik yaş grubunda kullanılmamaktadır. Subkütan uygulanır; i.v, i.m veya pompa için uygun formları mevcut değildir. Gebelik kategorisi C'dir. Laktasyonda kullanılabilir.

İnsülin Degludec

İnsülin degludec, insülin B zincirinde 30.pozisyonadaki Threonin aminoasidinin çıkarılması ve glutamik asit ve 16 karbonlu yağ asidinden oluşan bir yan zincir eklenmesiyle oluşmuştur. U-100 ve U-200 3mL'lik formları vardır ve preparatları çinko diheksamerlerini içeren berrak bir solüsyondur. U-100 ve U-200 formlarının farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri benzerdir. Enjeksiyon sonrasında, öncelikle multiheksamerler oluşur; daha sonra dimer ve monomerlere ayrılır ve emilir. 1 yaşın üzerindeki çocuklarda da kullanılabilir. Günde 1 kez uygulanır. Subkütan uygulanır. İntravenöz, i.m veya pompa ile kullanıma uygun değildir. Gebe kadınlarda yeterli veri bulunmamaktadır. Etkisi 30-90 dakikada başlar ve pik plazma seviyesine 9 saatte ulaşır. Belirgin piki yoktur. Etki süresi 42 saat, yarı ömrü 25 saattir. 3-4 günde plazmada kararlı seviyeye ulaşır. Hipoglisemi riskini minimuma indirmek için, tavsiye edilen, doz artışları arasında 3-4 gün bulunmasıdır. Yüksek doz gereksinimi olanlarda U-200 formu kullanılabilir.

İnsülin Icodec

İnsülin icodec yarı ömrü 1 hafta olan araştırma aşamasındaki ultra-uzun etkili bir bazal insülinidir. Oral antidiyabetik tedaviyle kontrol altında olmayan tip 2 diyabetlilerin dahil edildiği bir çalışmada, günde tek doz U-100 insülin glarjin ile insülin icodec'in benzer HbA1c düşüşü sağladığı gösterilmiştir.

1-2 İNSÜLİNLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Bazal insülinlerin farmakolojik özellikleri

Etken madde	Form	Görünüm	Etki başlangıç	Etki piki	Etki süresi	Gebelik kategorisi
NPH	Human	Bulanık	1-3 saat	4-6 saat	12-16 saat	B
Detemir	Analog	Berrak	60-90 dakika	6-8 saat	18-20 saat	B
U-100 glarjin	Analog	Berrak	60-90 dakika	8-12 saat Belirgin piki yok	20-24 saat	C
U-300 glarjin	Analog	Berrak	6 saat	12-16 saat	36 saat	C
Degludec insülin	Analog	Berrak	30-90 dakika	Pik yok	42 saat	C

BOLUS İNSÜLİNLER

Bolus insülinler, fizyolojik olarak pankreasın, öğünlerle oluşan glukoz piklerine karşılık gelen insülin salınım paternini taklit etmek için kullanılan insülinlerdir.

Bolüs insülinler 3 farklı grupta sınıflandırılmaktadır

1. Regüler kısa etkili insülinler
2. Analog hızlı etkili insülinler
3. Analog çok hızlı etkili insülinler

Hem regüler insülinler hemde analog insülinler Recombinant DNA tekniği ile üretilmektedir. Bu insülinler genelde s.c kullanılmakla birlikte, acil durumlarda intramusküler ve/veya i.v infüzyon şeklinde de kullanılmaktadırlar. Hipersensitivite reaksiyonları hem regüler insülinde hemde analog kısa etkili insülinlerde nadirdir.

Regüler Kısa Etkili İnsülinler

Subkutan olarak enjekte edilen regüler insan insülininin etkisi 30-60 dakika içerisinde başlar ve 1-4 saat içerisinde pik konsantrasyona ulaşır. Etki süresi 4-8 saat kadar sürmektedir. Regüler insülinin pik konsantrasyonu normal fizyolojik prandial paternin altında

kalmaktadır. Bu nedenle postprandial hiperglisemiye neden olabilmektedir. Bununla birlikte regüler insan insülinin etkisinin 8 saate kadar uzayabilmesi nedeniyle geç postprandial hipoglisemilerin oluşumuna da neden olabilmektedir. Gebelik kategorisi B dir.

Analog Hızlı Etkili İnsülinler

İnsülin molekülünün aminoasit zincir yapısının değiştirilmesi ile elde edilir ve etki süresi hızlandırılmış insülinlerdir. insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin analog hızlı etkili insülinlerdir. Etkisi 0-25 dakika içerisinde başlar ve 0.5-2.5 saat içerisinde pik konsantrasyona ulaşmaktadır. Etki süresi 3-6 saat kadar sürmektedir. Regüler insüline göre daha hızlı etki göstermesi nedeniyle yemekten hemen önce veya yemekle beraber kullanılmaktadır. Analog hızlı etkili insülinler regüler insüline göre hızlı etki başlangıcı ve daha kısa süre plazmada kalmaları nedeniyle postprandiyal hiperglisemiyi daha iyi kontrol ederler ve geç dönem hipoglisemi riski de daha düşüktür.

İnsülin Aspart

İnsan insülinin B28 pozisyonundaki aspartik asit ile prolin amino asidinin yer değiştirmesi ile elde edilen insülinidir. Daha az hexamer oluşturduğu için subkutan dokudan daha hızlı emilir. Etkisi 10-20 dakikada başlar ve 1-3 saatte pik konsantrasyona ulaşır. Etki süresi 3-5 saattir. Gebelik kategorisi B' dir.

İnsülin Lispro

İnsan insülininin B zincirindeki 28. ve 29. pozisyonunda prolin ve lizin yer değiştirmesi ile elde edilen insülinidir. Etkisi 10-15 dakika içinde başlar ve 1-2 saatte pik konsantrasyona ulaşır. Etki süresi 3-5 saattir. Gebelik kategorisi B' dir.

İnsülin Glulisin

İnsan insülininin amino asit zincirinde B3 pozisyonundaki asparjin yerine lizin, B29 pozisyonundaki lizin yerine glutamik asidin getirilmesi ile oluşturulmuştur. İçeriğinde çinko yoktur. İçeriğindeki

1-2 İNSÜLİNLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

polisorbat 20 içeriği molekülün stabilizasyonunu artırır ve fibril oluşumunu engeller. Etkisi 10-20 dakika içinde başlar ve 30-60 dakikada pik konsantrasyona ulaşır. Etkisi 4 saat sürer. Gebelik kategorisi C' dir.

Analog Çok Hızlı Etkili İnsülinler Faster Aspart

İnsülin asparta L-arginin ve nikotinamid eklenmesi ile elde edilir, daha hızlı emilim ve erken pik etki süresi sağlar. Etkisi 3-15 dakika içinde başlar ve 45-75 dakikada pik konsantrasyona ulaşır. Etki süresi 2-4 saattir. 2017'de Kanada, Almanya ve İngiltere gibi ülkelerde onay almış, Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi (Food and Drug Administration)(FDA) de ise onay süreci sürmektedir.

Tablo1: Bolus insülinler ve etki süreleri (saat)

İnsülin Tipi	Etki başlangıcı	Pik etkisi	Etki süresi
Regüler kısa etkili insülinler			
Regüler	0.3-1	2-4	5-8
Analog hızlı etkili insülinler			
Lispro	<0.15	0.5-1.5	3-5
Aspart	<0.15	1-3	3-5
Glulisin	0.15-0.5	0.5-1	4
Analog çok hızlı etkili insülinler			
Çok hızlı etkili aspart	<0.1	0.5-1	3-5

KONSANTRE İNSÜLİNLER

Konsantre insülinler, insülinlerin aminoasit dizilimi U-100 insülinlerle aynı olmasına karşın, daha konsantredirler. Düşük volümlerde daha yüksek dozda insülin tedavisi yapılması istendiğinde tercih edilmelidir. Konsantre insülinlerin aynı kişide farklı zamanlarda uygulanmasında günler arasındaki değişkenliğin daha az olduğu bilinmektedir. Günümüzde FDA tarafından onaylanmış 4 adet konsantre insülin bulunmaktadır.

U-300 İnsülin Glarjin

U-300 insülin glarjin, glarjinin konsantre formudur (Bknz. Bölüm 2,1 Ultra uzun etki süreli analog insülinler bölümünde anlatıldı)

U-500 Regüler İnsülin

U-100 regüler insülin formülasyonuna göre 5 kat daha konsantredir. Etkisi 15 dakikada başlar, pik etkiye 4-8 saatte ulaşır ve yarılanma ömrü 4 saattir. Etki süresi 21 saatten az olduğu için günde 2 veya 3 defa uygulanır. Yemeklerden 30 dakika önce yapılır. Günde 2 kez kullanımında günlük total insülin dozunun %60 sabah - %40 akşam, 3 kez kullanımında ise %40 sabah - %30 öğle - %30 akşam şeklinde bölünmesi önerilir.

Oda havasında (buzdolabı dışında) 28 güne kadar kalabilir. Hazır kalem enjektöründe 1500 IU, flakon formunda ise 10.000 IU insülin bulunur. Tek seferde maksimum kalem formunda 300 IU, flakon formunda ise 250 IU kullanılabilir. Hazır kalem enjektör formu bulunmakla birlikte bazı durumlarda flakondan insülin enjektörü ile çekilerek de kullanılabilir. Bu durumda U-500 için üretilmiş enjektör kullanımı tercih edilmelidir, U-100 için ayarlı enjektör kullanılıyorsa verilmesi planlanan dozun 1/5 volümü çekilmelidir. Tüberkülin enjektörü kullanılıyorsa her 0.1 mL'nin 50 IU miktarda U-500 regüler insülin içerdiği unutulmamalıdır.

Günde 2 kez kullanılan U-500 regüler insülinin yüksek doz kullanılan U-100 regüler insülininden daha maliyet etkin olduğu bildirilmiştir. U-500 regüler insüline geçişte insülin dozu HbA1c düzeyine göre ayarlanmalıdır. Eğer HbA1c düzeyi >%8 ise U-100 dozu bire bir geçilmeli, eğer HbA1c <%8 ise doz %20 azaltılarak geçilmelidir. Kan şekeri seviyesine göre dozlarda %5-10 değişiklik yapılabilir.

Ağır insülin direnci nedeni ile yüksek doz insülin ihtiyacı (>200 IU/gün veya >2 IU/kg/gün) olan kişilerde U-500 regüler insülin hiperglisemiyi kontrol etmek için kullanılabilir. Obezite, immun aracılı insülin rezistansı ve insülin reseptöründeki genetik anomalilere bağlı hiperglisemide olumlu sonuçları olduğu bildirilmiştir.

1-3 İNSÜLİNLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

U-200 Degludec İnsülin

U-100 degludec insülin formülasyonuna göre 2 kat daha konsantredir. U-100 degludec insüline benzer şekilde; etki süresi 42 saat, yarılanma ömrü 25 saat ve serum kararlı düzeye ulaşması 2-3 gün sürer. Oda havasında (buzdolabı dışında) 56 güne kadar kalabilir. Hazır kalem enjektörde 600 IU insülin olup tek seferde maksimum 160 IU dozunda enjeksiyon yapılmaktadır. Diğer bazal insülinlerden bire bir dozda geçişi uygundur.

U-200 Lispro İnsülin

Hızlı etkili insülin lispronun konsantre formudur. Farmakokinetik ve farmakodinamik olarak U-100 lisproya benzer şekilde bolus insülin özelliği gösterir. Etkisi 15 dakikada başlar, 30-90. dakikada pik konsantrasyona ulaşır ve 4-5 saatte etkisi sonlanır. Hazır kalem enjektöründe 600 IU insülin bulunur ve tek seferde maksimum 60 IU dozda kullanılır. U-100 lispro insülin nötral protamin ile birleştirilebilir iken, U-200 lispro diğer insülinlerle karıştırılamaz, oda havasında (buzdolabı dışında) 28 güne kadar kalabilir.

HAZIR KARIŞIM İNSÜLİNLER

Hazır karışım insülinler; günde tek, 2 veya 3 kez yemek öncesi kullanılan 25/75, 30/70, 50/50 ve 70/30 gibi oranlarda hazırlanmış insülinlerdir.

Hazır karışım insan (Regüler+NPH)

Bifazik insan insülin 30

Yüzde % 30 soluble ve % 70 isophane insülin karışımıdır. Etkisi 30-60 dk'da başlar. Pik ve etki süresi içindeki kısa etkili ve orta etkili insüline göre değişir.

Hazır karışım analoglar

Lispro 25

Yüzde 75 orta etkili insülin lispro protamine süspansiyon ve % 25 hızlı etkili insülin lispro içermektedir.

Lispro 50

Yüzde 50 orta etkili insülin lispro protamine süspansiyonu ve % 50 hızlı etkili insülin lispro içermektedir. Lispro 25 ve 50'nin her ikisinin de etki süresi 10-15 dk'da başlar. Etki süresi 10-16 saattir.

Bifazik insülin aspart 30

Yüzde 30 hızlı etkili insülin aspart ve % 70 orta etkili protamine aspart karışımıdır.

Bifazik insülin aspart 70

Yüzde 30 hızlı etkili insülin aspart ve % 30 orta etkili protamine aspart karışımıdır.

Bifazik insülin aspart 50

Yüzde 50 hızlı etkili insülin aspart ve % 50 orta etkili protamine aspart karışımıdır. BiAsp 30, 70 ve 50'nin her üçünün de etki süresi 10-15 dk'da başlar. Pik süresi değişken olup etki süresi 10-16 saattir.

Ko-formülasyon insülinler

Ülkemizde ko-formülasyon insulin Aspart + Degludec insulin (IdegAsp) bulunmaktadır. Bu insulin % 30 insülin aspart, % 70 insülin degludec içermektedir. Etki süresi 10-15 dk'da başlar. Pik süresi değişken olup etki süresi 40 saattir. IdegAsp'da karışım insülinlerden farklı olarak ilk defa her iki insülin ayrı ve kararlı olarak farmakolojik etkileri değişmeksizin kombine edilebilmiştir. Subkutan dokuya enjekte edildiğinde IDeg multihekzamer ve IAsp monomerleri birbirinden bağımsız olarak ayrışarak etki göstermektedir. Koformülasyonun içindeki insülin degludecin kararlı duruma gelmesi 2-3 günü bulabildiğinden doz değişiklikleri 2-3 günde bir yapılmalıdır. Günde tek doz ve iki doz olarak kullanılabilir.

Nadir insülinler

Oral insülinler: İnsülin mide asidi ile hidrolize olduktan sonra,

1-4 İNSÜLİNLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

barsakta proteolitik yolla yıkıma uğrar. Barsak membranından geçişi, dolayısıyla absorpsiyon kapasitesi sınırlıdır. Ancak yeni teknolojik yöntemlerle (mikronizasyon, GIPET gibi) insülinin midede ve barsakta yıkılımının azaltılması ve membran geçişinin sağlanmasıyla absorpsiyon kapasitesinin artırılması hedeflenmektedir

İnhaler insülinler: Teknosfer insulin (TI, Afrezza®; MannKind Corporation, Westlake Village, CA) rekombinan insan insülinin kuru toz haline getirilmiş halidir. Teknosfer insülinin ana maddesi biyolojik olarak inert olan fumaril diketopiperazindir. Teknosfer insülinin etkisi 12 dakikada başlamakta, pik etkisi 35-45 dakikada oluşmakta ve yaklaşık 2 saat sürmektedir.

Daha sınırlı bir doz aralığında prandiyel kullanım için uygundur. KOAH, astım gibi durumlarda kontraendikedir. Sigara içenlerde ve yeni sigarayı bırakanlarda kullanımı önerilmemektedir. Tedaviye başlamadan önce potansiyel akciğer hastalarının tanımlanması için spirometri (FEV1) testi yapılmalıdır.

STAT çalışmasında, yoğun insulin tedavisi alan tip 1 diyabetik hastalarda teknofer insülin kullanan grupta insülin aspart kullanan gruba göre postprandiyal hiperglisemi ve hipoglisemi durumlarının daha az olduğu saptanmış, kilo alımının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. İnhaler insülinin 4U, 8U ve 12U formları (AFREZZA, Phizer) bulunmaktadır. Günümüzde FDA halen Tip 1 diyabetiklerde inhale insülinin optimal glisemik kontrol tedavisi için kullanılması gereken dozu bildirmemiştir. Gebelerde kategori C de yer almaktadır. İnsan sütüne geçtiği gösterilmiştir. Laktasyon dönemi çalışması bulunmamaktadır. 18 yaş altında çalışması yoktur. Renal ve karaciğer hastalıklarında kullanımı ile ilgili de çalışma bulunmamaktadır.

ÖZET

- İnsülin fizyolojik olarak pankreastan bifazik olarak salgılanmaktadır.
- Bazal insülinler; gece boyunca, açlık sırasında ve öğün aralarında (besin tüketilmeyen dönemlerde) glukoz kontrolünü sağlayan orta ve uzun etki süreli insülinlerdir.
- Bolus insülinler fizyolojik olarak pankreasın öğünlerle oluşan glukoz piklerine karşılık gelir.
- Hazır karışım insülinler günde tek, 2 veya 3 kez yemek öncesi kullanılabilir.
- Genel olarak insülinler U100 formunda üretilmektedir. Ancak, daha düşük volümlerde ve daha yüksek dozlarda insülin tedavisi yapılması istendiğinde daha konsantre (U200,U300 ve U500 gibi) insülinlerde bulunmaktadır.



2. BÖLÜM

İNSÜLİN TEDAVİ VE İZLEM PROTOKOLLERİ TİP 1 DİABETES MELLİTUS

2-1 TİP 1 DİABETES MELLİTUS

İnsülin Tip 1 DM'de replasman tedavisi olarak kullanılırken Tip 2 DM'de ise bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi, glukotoksitenin ortadan kaldırılması ve optimal glukoz kontrolünün sağlanması için kullanılır. İnsülinin etki mekanizmaları: Glukozun hücre içine girişini sağlamak, glikojen depolanmasını artırmak, hepatik glukoz çıkışını baskılamak, periferik ve hepatik insülin duyarlılığını artırmak, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe etmektir.

TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Giriş; Tip 1 DM, otoimmün veya diğer nedenlerle beta hücre harabiyetine bağlı gelişen mutlak insülin yetmezliği sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Tip 1 Diyabetli hastalarda pankreas beta hücre fonksiyonlarının tama yakın kaybı nedeniyle endojen insülin sekresyonu hemen hiç yoktur. İnsülinin mutlak eksikliğinden dolayı insülin tedavisi zorunludur.

Tip 1 DM'de amaç kan glukoz regülasyonunu sağlamak, akut ve kronik komplikasyonları önlemek, büyüme ve gelişmenin fizyolojik süreçte olmasını sağlamak ve yaşam kalitesini idame ettirmektir. Bu hedef sağlanırken en az hipoglisemi ile optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır. Bu hedefe ulaşmada fizyolojik insülin salgısını en iyi taklit eden insülin tedavisi bazal-bolus insulin tedavisidir. Bu da ancak fizyolojik glisemi dalgalanmalarına benzer insülin salgı dinamiğinin taklit edilmesi ile mümkündür. Çoğu hastada bazal-bolus (çoklu doz) insülin enjeksiyonları veya sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCII:insülin pompası) ile yoğun insülin tedavisi uygulanması gerekir (Bknz. Bölüm 3,3).

Fizyolojik İnsülin sekresyonuna göre insülin tedavi prensipleri

Sağlıklı kişilerde insülin, glukoz konsantrasyonlarını fizyolojik sınırlarda tutacak şekilde pankreas beta hücrelerinden 10-15 dakikada bir düzenli atımlar şeklinde salgılanır. Salgılanan insulin portal dolaşım sistemiyle doğrudan karaciğere gelir ve %50'si karaciğer tarafından dolaşımdan alınır, geriye kalan %50 öğünler arası açlık dönemlerinde hepatik glukoz çıkışını baskılamaya ve periferik dolaşımdaki glukoz konsantrasyonunu fizyolojik düzeylerde tutmak için yeterli olur. Öğün zamanlarında periferik dolaşımdaki insülin konsantrasyonları glukoz düzeyine paralel artış gösterir. Fizyolojik insülin sekresyonu bu nedenle bazal ve prandiyal insülin sekresyonu olarak ikiye ayırabilir.

Bazal insülin sekresyonu; Öğünler arası açlık dönemlerindeki insülin sekresyonudur. Hepatik glikojenoliz, ketogenezis ve glukoneogenezi inhibe eder. Bazal insülin sekresyon miktarı 1 U/ saattir. Günlük salgılanan insülin dozunun % 40-60'ını oluşturur.

Prandiyal insülin sekresyonu: Diyabetli olmayan ve günde 3 ana öğün beslenen bir kişinin öğün sonrası 45-60 dakika içerisinde sindirim sisteminden emilerek kana geçen besinlerin kan glukoz konsantrasyonunu yükseltmesine paralel olarak beta hücrelerinden sekrete edilen insülin sekresyonudur. Yemek sonrası kan şekeri 80-100 mg/dl üstüne çıktığı zaman, öğünlerin hemen öncesinden 30 dakika sonrasına kadar gerçekleşir ve 2-4 saat içinde serum insülin konsantrasyonları bazal düzeye düşer. Günlük insülin ihtiyacının %40-60'ını oluşturur.

BAZAL BOLUS TEDAVİ PRENSİPLERİ

İnsülin tedavisinde fizyolojik insülin sekresyonu taklit edebilmek en ideal tedavi yöntemidir. Bu günkü şartlarda bunu birebir taklit edebilmek pek mümkün değildir. Farklı etki süresine sahip insülinlerle buna yakın tedavi protokolleri ile farmakolojik anlamda yerine koyma tedavisi sağlanabilmektedir. İdeal insülin tedavisinde bazal ve prandiyal olmak üzere her iki komponente ve düzeltici tedaviye ihtiyaç vardır. Tip 1 Diyabette hem ilk faz hem de ikinci faz insülin salınımı olmadığı için bazal ve bolus (prandiyal) insülin enjeksiyonları ile normal fizyolojik insülin salınımı taklid edilmeye çalışılır.

- 1. Bazal sekresyonunu taklit etmek:**Uzun ya da orta etkili insülinler bu amaçla kullanılır. Günde bir kez degludec, günde bir kez veya iki kez glarjin (U100-U300) veya detemir veya günde iki kez NPH insülinler, yemekler arası açlık dönemlerinde, karaciğerden glukoz çıkışını baskılar, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenez gibi metabolik olayları düzenlemekte etkili olur.
- 2. Prandiyal sekresyonu taklit etmek:** Regüler insülin ve hızlı etkili analog insülinler bu amaçla kullanılır. Regüler insülin ile erken postprandial hiperglisemi ve geç postprandial hipoglisemi riski yüksektir. İnsülin lispro, aspart ve glulisin ise hızlı etkili insülin analoglarıdır. Regüler insüline göre daha hızlı etki gösteren insülin analoglarının etki profili fizyolojik postprandial insülin sekresyonuna benzemektedir.

- 3. Düzeltici insülin tedavisi:** Glisemi durumunun günlük aktivite, beslenme, hastalık ve diğer nedenlerle düzgün gitmediği durumlarda açlık ve tokluk glisemi düzeylerindeki düzensizliklere göre insülin dozlarında düzeltici değişiklikler yapılır

Bazal-bolus insülin tedavi planı;

İnsülin tedavi rejiminde amaç, gün boyunca bazal gereksinimi karşılayacak bazal insülin ve postprandial normal kan şekeri düzeylerini karşılayabilmek için Prandiyal (bolus) insülin uygulanmasıdır. Bu tedaviyi en iyi sağlayan yöntem yoğun insülin uygulamalarıdır. Yoğun insülin tedavi yöntemleri; günde 3 veya daha fazla insülin uygulanması ya da sürekli insülin infüzyon uygulamasıdır. Ancak yine de insülin tedavisi hastanın yaşam tarzına ve öğün zamanlamasına dikkat edilerek düzenlenmelidir

Tip 1 Diyabetlilerde insülin tedavisine başlarken birinci basamak günlük insülin dozunun hesaplanmasıdır.

Uygulanacak günlük insülin dozu, hastanın kilosuna göre hesaplanır. Yeni tanı almış çoğu Tip 1 DM hastasında endojen insülin üretimi bir miktar devam ettiği için günlük 0,2-0,4 U/kg insülin olabilirse de genel olarak insülin ihtiyacı 0.4-1.0 IU/kg/gün arasında değişir. Ortalama doz 0.5 IU/kg/gün civarındadır. Adolesanlar, özellikle ergenlik döneminde, genellikle 1,5-2 U/kg/gün gibi daha yüksek doza ihtiyaç duyarlar. Diyabetik ketoasidoz (DKA) ile tanı alan Tip 1 DM hastalarında 24 saatte infüzyon ile verilen günlük insülin dozu belirlenerek çoklu doza geçilmektedir.

İkinci basamak toplam günlük insülin miktarının ne kadarının bazal ne kadarının bolus olarak verileceğinin belirlenmesidir.

Çoklu enjeksiyon rejiminde hesaplanan toplam dozun % 50-60'ı bazal insülin, %40-50 bolus insülin olmalıdır.

Üçüncü basamak Bazal-Bolus hangi insülinlerin kullanılacağına seçimidir.

Bazal insülin günde bir kez degludec, günde bir kez veya iki kez glarjin (U100-U300) veya detemir veya günde iki kez orta etkili insülin (NPH) olarak başlanabilir. Uzun etkili insülin yatmadan önce veya sabah; NPH ise genellikle sabah dozun yaklaşık 2/3'ü ve yatmadan 1/3'ü şeklinde verilir. Günlük insülin dozunun geri

kalanı hızlı veya kısa etkili insülin olacak şekilde öğün öncelerinde bolus olarak verilir. Prandiyal insülinler; postprandial glisemiyi kontrol eder ve her öğünde günlük insülin ihtiyacının %10-20'sini oluşturur. Hesaplanan bolus insülin dozunun 1/3' ü sabah, 1/3'ü öğlen ve 1/3'ü akşam öğün öncesi uygulanır.

Takiplerde bolus dozunun öğünlere dağılımının eşit olması zorunlu değildir, öğün sayısı, fiziksel aktivite, öğünde tüketilen besin içeriğine göre bireyselleştirilmelidir. Bolus insülinler ile öğünlerde alınan karbonhidrat (KH) içeriğinin uygun şekilde karşılanması için çaba harcanır. Postprandial hiperglisemide öğünlerde alınan gıdaların emilim hızları ve glisemik indeksleri belirleyici rol oynar. Hızlı emilen ve glisemik indeksi yüksek KH içeren gıdalarla ve KH sayımına göre besleniyorsa hızlı etkili (analog) insülinlerin; orta yaş üstü, düzenli ve glisemik indeksi düşük ve emilimi yavaş gıdalarda beslenenelerde regüler insülin protokolleri daha doğru ve daha güvenilir bir seçenektir.

Dördüncü basamak glisemi değerlerine göre insülin dozlarının belirlenmesidir. Bazal insülinler açlık; prandiyal insülinler tokluk kan glukozunu kontrol eder. Bu nedenle öğün öncesi (açlık) kan glukozu yüksekse bazal; öğün sonrası (tokluk) kan glukozu yüksekse, prandiyal insülin dozu ayarlanmalıdır. Önce açlık kan şekerlerini düzenlemek gerekir. Bir öğünde mümkün olduğu kadar 2-4 IU'den fazla insülin doz değişimi yapılmamalıdır. Açlık kan şekerleri hedeflenen değerlere ulaşıldıktan sonra tokluk kan şekerleri kontrol altına alınmalıdır.

Düzeltilici insülin dozlarının hesabı

Analog uzun etkili insülinler (glargin 100 ve detemir) için düzeltilici doz: sabah, öğle ve akşam öğün öncesi glisemi düzeylerinin hedef değerlerde olup olmadığına göre karar verilir. Eğer bireysel bir kontrendikasyon (hipoglisemi hissetmeme, ileri yaş, serebrovasküler veya kardiyovasküler vb) yoksa, değerlerin 80-130 mg/dL, ortalama 100 mg/dL civarında olması önerilmektedir. Açlık glisemileri 3-4 gün üst üste 140 mg /dl üzerinde ise 2 IU; 250 mg/dl ve üzerinde ise 4 IU artırılması önerilmektedir. Bu işleme açlık glisemileri istenen hedef değerlere ulaşana kadar

2-1 TİP 1 DİABETES MELLİTUS

devam edilir. Her hiperglisemik ölçümde insülin dozu artırılmadan önce ölçümün öncesinde hipoglisemik atak olmadığından emin olunmalıdır. Açlık kan glukozu 3-4 gün üst üste 80 mg/dl ve altında olan hastalarda bazal insülin dozu 2 IU azaltılmalıdır.

Sabah hiperglisemisi için bazal doz artırılmadan önce gece kan şekeri ölçümü yapılarak Dawn ve Somogy fenomeni ayırımı yapılmalıdır.

Çok uzun etkili insülin verildiğinde, tedavi başlangıcından 1 hafta sonra, diğer uzun etkili insülinlerde 3 günde bir ± 2 ünite şeklinde doz titrasyonu yapılır. Açlık plazma glukozu (APG) kontrol altında ancak öğün öncesi kan glukozu hedefte değilse, sabaha 2.doz bazal insülin eklenebilir veya total bazal insülin dozu ikiye bölünebilir.

Analog hızlı etkili insülinler (lispro, aspart, ve glulisin) de düzeltici doz hesabı, öğün (sabah, öğle, akşam) sonrası 2-4. saatlerdeki glisemi düzeyleri hedef değerlerde olup olmadığına göre karar verilir. Eğer bireysel bir kontrendikasyon yoksa bu saatlerdeki glisemi değerleri < 140 mg/dL, bazı kılavuzlara göre < 160 mg/dL olması önerilmektedir. Uygulanacak düzeltici dozun hesabı insülin duyarlılığına göre yapılır. Hızlı etkili analog insülinler için insülin duyarlılığının hesaplanmasında 1800 rakamı günlük toplam insülin dozuna (TİD) bölünür. Bulunan rakamın anlamı yemek öncesi uygulanan hızlı etkili insülin dozuna ekleyeceğimiz her 1 IU hızlı etkili insülinin glukoz düzeyinde ortalama kaç mg/dL'lik bir düşme yapacağını göstermektedir.

İnsan insülinleri için düzeltici tedavi dozları hesabı: İnsan insülinin uygulanan hastalarda gece saat 22 de yapılan NPH insülinin yeterli olup olmadığına, sabah açlık glukoz düzeylerinin hedef değerlerde olup olmadığına göre karar verilir. Bu değerlerin 80-130 mg/dl ortalama 100 mg/dl civarında olması önerilmektedir.

Sabah açlık glukoz düzeyleri 3-4 gün üst üste > 140 mg/dL ise 2 IU, > 250 mg/dl ise 3-4 IU artırılması önerilmektedir. Bu işleme sabah açlık glisemileri istenen hedef değerlere ulaşıncaya kadar devam edilir. Açlık glisemi değerleri 3-4 gün üst üste 80 mg/dL ve altında bulunan hastalarda NPH insülin dozu 2 IU azaltılması önerilmektedir.

Öğün öncesi regüler insan insülinlerde düzeltici dozun hesabı; Öğün (sabah, öğle, akşam) sonrası 2-6. saatlerdeki glukoz düzeylerinin hedef değerlerde olup olmadığına göre karar verilir. Eğer bireysel bir kontrendikasyon yoksa bu saatlerdeki glisemi değerleri <140 mg/dL, bazı klavuzlara göre <160 mg/dL olması önerilmektedir. Uygulanacak düzeltici dozun hesabı insülin duyarlılığına göre yapılır. Kısa etkili insan insülinler için insülin duyarlılığının hesaplanmasında 1500 rakamı TİD bölünür. Bulunan rakamın anlamı yemek öncesi uygulanan kısa etkili insan insülin dozuna ekleyeceğimiz her 1 IU regüler insülinin glukoz düzeyinde ortalama kaç mg/dL'lik bir düşme yapılacağını göstermektedir.

Karbonhidrat sayımı: Bazal-bolus insülin tedavisi kullananların KH sayımını öğrenmesi önerilir. Öğün öncesi yapılacak insülin dozuna karar vermek için o öğünde alınacak KH miktarı belirlenerek doz düzenlemesi yapılır. Analog insülinler için 500 rakamı, regüler insan insülini için 450 rakamı TİD bölünerek 1 IU insülinin öğünde alınacak kaç gram KH için yeterli olacağını gösterir. O öğünde kaç gram KH alınacaksa ona göre insülin dozu hesaplanır.

Bazal-bolus kullanan hasta yemekten sonra 1-2 saat içinde egzersiz yapacaksa insülin dozunun %50 ye kadar azaltılması veya azaltılmayacaksa egzersiz öncesinde ara öğün alması önerilir. İnsülin uygulamasından 4 saat sonrası yapılacak egzersizlerde doz azaltmaya gerek yoktur.

Öğün öncesi regüler insülin için tercih edilen enjeksiyon bölgesi emilimin hızlı olması nedeni ile karın iken, gece NPH için emilimin daha yavaş olduğu uyluk ve kalça bölgeleri tercih edilmelidir. Enjeksiyon bölgesi hızlı etkili veya uzun etkili insülin analogları için daha az önemlidir ve bu nedenle karın, uyluk, kalça veya üst kollarda uygulanabilirler.

Yeni başlangıçlı Tip 1 DM de glisemi regülasyonu sağlandıktan sonra yakın izleme devam edilmelidir. Glukoz regülasyonunun sağlanmasından sonra insülin reseptör duyarlılığında artma nedeniyle iki-dört hafta içinde insülin ihtiyacında azalma olmaktadır. Yeni tanı almış Tip 1 DM hastalarında balayı dönemine giriş nedeniyle insülin ihtiyacının azalabileceği akılda bulundurulmalıdır. Tip 1 DM'de balayı dönemi insülin tedavisi başlandıktan sonra beta

2-1 TİP 1 DİABETES MELLİTUS

hücrelerinde gerçekleşen geçici bir yenilenme dönemidir ve tanı anında ketoasidoz varlığı, tanı yaşı, C-Peptid seviyesi, puberte gibi faktörlerin remisyon süresini etkileyebileceği bildirilmekle birlikte bu konuda görüş birliği yoktur. Uluslararası çocuk ve ergen diyabet derneği (ISPAD,2014) kılavuzu parsiyel remisyonu insülin ihtiyacının 0,5 U/kg/gün'den az ve HbA1c'nin %7'den düşük olduğu dönem olarak tanımlar. Parsiyel remisyon sık görülen bir durum iken insülin ihtiyacının tamamen ortadan kalktığı ve metabolik kontrolün insülin tedavisi olmadan devam ettirilebildiği tam remisyon daha nadirdir. Remisyon döneminde gereksinim ne kadar azalır azalsın insülin tedavisi tamamıyla kesilmemelidir.

KONVANSİYONEL TEDAVİ

Tip 1 DM tedavisinde “bazal-bolus” insülin tedavisi esastır. Sosyokültürel ya da fiziksel engeller nedeni ile çoklu doz insülin tedavisini uygulayamayacak olgularda bifazik insülinler, günde iki ya da üç kez uygulanabilir. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışma bitiminden sonra gerçekleştirilen Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) çalışmasında intensif tedavi gören grupta kardiyovasküler hastalık oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. 10 yıllık takip sonrasında, glikolize hemoglobin seviyeleri birbirine yaklaştıktan sonra, daha önceki sıkı kontrol grubunda retinopati progresyonu ve proliferatif retinopati görülme sıklığı daha düşük bulunmuştur. Dolayısıyla iyi bir metabolik hafıza için yeni tanı konulan Tip 1 DM hastalarında sıkı glisemik kontrol önem arz etmektedir.

Özet

- Tip 1 DM'li hastalar için en iyi tedavi seçimi bazal-bolus tedavidir.
- Genellikle başlangıç insülin dozu kilo başına 0.3-0.5 IU olarak hesaplanır.
- Çoklu enjeksiyon rejiminde hesaplanan toplam dozun % 50-60'ı bazal insülin, %40-50 bolus insülin olmalıdır.
- Analog insülinler, insan insülinlerine göre, daha az hipoglisemiye sebep oldukları için tercih edilebilir
- APG kontrol altında ancak öğün öncesi kan glukozu hedefte

değilse, sabaha 2.doz bazal insülin eklenebilir veya total bazal insülin dozu ikiye bölünebilir.

- Tip 1 DM'li tüm hastalara KH sayımı eğitimi verilmelidir

METABOLİK HAFIZA ve REMİSYON KAVRAMI

Metabolik Hafıza: DCTT çalışmasında, diyabet regülasyonu için Tip 1 Diyabetli hastaların bir kısmına standart tedavi, bir kısmına intensif tedavi uygulanmış,1993 yılında ortama 6.5 yıl takip süresinden sonra, araştırmacılar, retinopati, nöropati ve nefropati komplikasyonlarının intensif tedavi alan grupta daha az olduğunu bildirmişlerdir.

DCTT yi takip eden EDIC çalışmasında; DCTT çalışması sırasında standart tedavi alan hastaların, sonradan yoğun insülin tedavisine geçtikten yıllar sonra bile DCTT çalışmasında intensif tedavisi alan gruba göre daha yüksek insidansta diyabet komplikasyonlarına sahip olduğu saptanmıştır. Aynı çalışma; glomerül filtrasyon hızı azalmasının intensif tedavi alan grupta daha yavaş olduğunu göstermiştir.

Çalışmanın sonunda bütün hastalara intensif tedavi önerilmiş, hastaların takibinde diyabet komplikasyonlarındaki azalmanın büyük olasılıkla erken dönemdeki sıkı glisemik kontrole bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum; kan glukozunun yükselmesine geç müdahaleye kıyasla erken müdahalenin etkilerinin uzun süre devam ettiğini düşündürür ve intensif tedavi alan hastalarla konvansiyonel tedavi alanlar arasındaki kardiyovasküler sonlanma noktalarındaki farklılığın, konvansiyonel tedavi alanlar intensif tedaviye geçtikten yıllar sonra bile neden devam ettiğini açıklayabilir. Dahası, bu gözlemler; DCCT/EDIC çalışmalarında 'Metabolik Hafıza' olarak isimlendirilen erken dönemdeki glisemik ortam konseptini destekler.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), Tip 2 DM'de, 'metabolik hafıza' teorisinin önemini ortaya çıkartmıştır. Bu çalışmada; uzun dönemde konvansiyel tedavi alan diyabetlilerle, intensif tedavi alan diyabetliler benzer HbA1C düzeylerine sahip olmalarına rağmen, intensif tedavi alanlarda vasküler

2-2 TİP 1 DİABETES MELLİTUS

komplikasyonların ve adevers klinik olayların daha az olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, Tip 2 DM'de, intensif metabolik kontrolün erken yapılmasının yararlı etkilerinin uzun süre devam ettiğini işaret etmektedir.

Metabolik hafızanın oluşmasında çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar mitokondrial DNA hasarı, protein kinaz C aktivasyonu, poliyol yolağı, ileri glukolizasyon son ürünlerinin (AGE) artışı, AGE reseptörlerinin ekspresyonunun artışı, anyon superoksid formasyonunu artışı, mitokondrial protein glikolizasyonudur. Bununla birlikte bu mekanizmaları hedefleyen yeni tedavilerin diyabet komplikasyonlarının ilerlemesini yavaşlatmadaki başarısı sınırlı kalmıştır.

Remisyon: Tip 1 DM'de 'remisyon' ve 'balayı' döneminin tanımı, büyük ölçüde değişmiştir. Bir çok otor, Tip 1 DM'de remisyonu; hastalığın tanısından ve insülin tedavisine başlandıktan sonra, eksojen insülin ihtiyacının azaldığı (≤ 0.5 ünite/kg/24 saat) ve bazen de tamamen kaybolduğu dönem olarak tanımlamaktadır.

İnsülin tedavisinin dozunu çeşitli faktörler etkilediğinden bu tanımlamanın açık noktaları vardır. Bazı otorler de remisyonu, insülin ihtiyacının ≤ 0.5 ünite/kg/24 saat olması ile birlikte; HbA1c ≤ 7.5 tanımlamışlardır. Tedavi politikasından etkilenmeyen HbA1c ile düzeltilmiş insülin dozu, remisyon kavramının tanımı için önerilmiştir. Remisyon için bu yeni parametrenin Tip 1 DM'de uyarılmış C-Peptidi öngörmeye iyi bir prediktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca bu yeni kavram, hastanın remisyonunda olup olmadığının kontrolü için hemşirenin bile kolayca hesaplayabileceği bir parametredir. Tip 1 DM'de remisyon dönemi deşışkendir, birkaç aydan, birkaç yıla kadar deşışebilir. Kan glukozunun ve HbA1c'nin artışı ile dışarıdan verilen insülin ihtiyacının artışı balayı döneminin bittiğini düşündürür. Bu fenomenin patogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır. Fakat β -hücre fonksiyonunun artışı ile birlikte insülin direncinin azalmasının ortak bir sonucu olabilir. Uyarılmış C-Peptid düzeylerinin seri ölçümleri β -hücre fonksiyonunun direkt göstergesidir, bundan dolayı da endojen insülin sekresyonunun değerlendirilmesi için uyarılmış C-Peptid düzeyi ölçümü standart olmaya başlamıştır. Fakat, henüz

uyarılmış C-Peptid düzeyini esas alan bir tanımlama, remisyon göstergesi olarak öne sürülmemiştir. Spontan parsiyel remisyon prepubertal ve pubertal hastalarda genelde ilk 4 ayda olur, sık olmasa da ilk 6 aydan sonra remisyonada rastlanır.

Özet

- Erken dönemde intensif tedavi ile sıkı glisemik kontrol sağlanan hastalarda, konvansiyonel tedavi alan hastalara göre diyabetin komplikasyonları daha az görüldüğü, bu farkın intensif tedavi alanlar daha sonra konvansiyonel tedaviye geçtiğinde bile, yıllar sonra devam ettiği gösterilmiştir. Bu durum 'metabolik hafıza' ile açıklanmaktadır.
- Tip 1 DM'de remisyon; hastalığın tanısından ve insülin tedavisine başlandıktan sonra, eksojen ihtiyacı azaldığı (≤ 0.5 ünite/kg/24 saat) ve bazen de tamamen kaybolduğu dönem olarak tanımlanır.

BRITTLE DİYABET TEDAVİSİ

Giriş: Diyabetik hastalarda kan glukozu, sağlıklı kişilere oranla daha büyük ve öngörülebilir olmayan dalgalanmalar gösterebilir. Bu dalgalanmalar kişinin günlük yaşamını etkileyip hastaneye yatışı gerektirir hale geliyorsa brittle diyabet olarak adlandırılır. Brittle diyabet insülin kullanan hastaların %1'inden azında görülmekle birlikte sık hastane başvurusu nedeni ile ciddi bir sağlık problemidir. Yaşam kalitesini düşürür, daha fazla mikrovasküler ve gebelikle ilgili komplikasyonlara neden olur. Otonom nöropatinin neden olduğu brittle diyabette 5 yıllık mortalite %50 olarak bildirilmiştir. Ketoasidoz ve öngörülemeyen hipogliseminin nedeni insülin bağımlılığı olduğundan brittle diyabet genelde Tip 1 Diyabetik hastalarda gözlenir. Ancak bazal –bolus insülin tedavi şekilleri, uzun ve hızlı etkili insülinler ve insülin pompa tedavileri pek çok Tip 1 Diyabetik hastanın etkin bir şekilde tedavi edilebilmesini sağlamıştır.

Klinikte brittle diyabet üç formda gözlenir

1- Hipergliseminin baskın olduğu tekrarlayan ketoasidoz

2-3 TİP 1 DİABETES MELLİTUS

2- Hipogliseminin baskın olduğu tip

3- Hipo ve hipergliseminin birarada olduğu tip

Brittle diyabeti olan hastalar kan şekeri düzeylerinde ciddi düzeyde dalgalanmalardan ve aynı tip ve dozda insüline farklı derecede kan şekeri düşmesinden yakınırırlar.

Klinik Değerlendirme ve Tanı: Brittle diyabeti olan hastalarda diyabet süresi, hipoglisemilerin ciddiyeti, ketoasidoz varlığı, otonom nöropatiyi içeren komplikasyonların varlığı ve kullanılan insülin tedavileri iyi sorgulanmalıdır. Brittle diyabet klinik olarak tanımlanan bir durum olduğundan hastanın ketoasidoz ve hipoglisemi nedeni ile hastaneye başvuru sayısı, kaç kez ciddi hipoglisemi geçirdiği bilinmelidir. Brittle diyabet gelişimi öncesi diyabetin kontrollü olup olmadığı ve hastanın yaşamında brittle diyabet başlangıcına neden olabilecek bir neden varlığı sorgulanmalıdır. Ayrıca psikososyal durum ve diyabet eğitimi de değerlendirilmelidir.

Ayrıca objektif olarak kan şekeri dengesizliğini gösteren ölçütler vardır:

- Kan şekerinin ortalama ve standart sapması
- **MAGE:** “Mean amplitude of largest Glycemic Excursions” Kan şekeri dalgalanmaları arasındaki farkın ortalaması (Kontrollü diyabetiklerde 20-60 mg/dl dir). Gün içindeki değişkenliği yansıtır.
- **MODD:** “Mean of Daily Difference”. Günler arasındaki değişkenliği yansıtır. Değişkenlik sağlıklılarda 10 mg/dl, kontrollü diyabetiklerde 40 mg/dl, brittle diyabette 160 mg/dl olabilir.
- **“Lability index”:** Glukoz düzeylerindeki zaman içindeki değişikliği gösterir.
- **“Low Blood Glucose Index (LBGI)”:** Hipoglisemi riskinin değerlendirilmesidir. Değerler <2.5 ise hipoglisemi açısından düşük riski, > 5 ise yüksek riski gösterir.
- **“Clarke’s değerlendirilmesi”:** Hasta tarafından 0 ve 7 arasında puan verilerek cevaplanan sekiz soruluk bir değerlendirmedir. ≥ 4 hipoglisemi farkındalığının azaldığını ve bu nedenle ciddi hipoglisemik olay riskini işaret eder.

- **HYPOSCORE:** Hipoglisemi sıklığı, şiddeti ve hipoglisemi semptomlarının kaybolmasını dikkate alan bir değerlendirmedir. Normallerin skoru sıfırdır. Kontrollü diyabette 200, ciddi hipoglisemileri olanda 1000 olarak hesaplanır.
- Sürekli kan glukoz ölçüm sistemlerinden elde edilen veriler.

Tedavi: Her vakada bireysel yaklaşımla durum değerlendirmesi yapılarak hastaların diyabet konusunda yeterli eğitiminin olup olmadığı iyi sorgulanmalıdır. Bu konuda hekim, hemşire, diyetisyen, psikolog işbirliği içinde çalışarak diyet, insülin dozu ve kullanımı gibi konularda varsa yanlışlıkları düzeltmelidir. Hastada kan şekeri dengesizliğine yol açabilecek durumların varlığının araştırılması gerekir. Tip 1 Diyabetliler ve yoğun insülin tedavisi alan Tip 2 Diyabetik hastalarda evde kan şekeri takibi, kan şekeri kontrolünde önemlidir. Sürekli kan şekeri ölçümü ile birlikte sürekli cilt altı insülin tedavisi hastalara kan şekeri düzeyleri ile ilgili doğru bilgi vererek uygun dozda insülin yapmalarını sağlar. Önerilen diğer tedavi alternatifleri genel anestezi ile intraabdominal yerleştirilen pompa ile intraperitoneal insülin infüzyonu ve intraportal islet

Özet

- İnsülin kullanan hastada glisemik dalgalanmalar kişinin günlük yaşamını etkileyip hastaneye yatışı gerektirir hale geliyorsa brittle diyabet olarak adlandırılır.
- Her vakada bireysel yaklaşımla durum değerlendirmesi yapılarak hastaların diyabet konusunda yeterli eğitiminin olup olmadığı iyi sorgulanmalıdır
- Sürekli kan şekeri ölçümü ile birlikte sürekli cilt altı insülin infüzyon tedavisi hastalara kan şekeri düzeyleri ile ilgili doğru bilgi vererek uygun dozda insülin yapmalarını sağlar.



2. BÖLÜM

İNSÜLİN TEDAVİ VE İZLEM PROTOKOLLERİ TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Giriş: Tip 2 diyabet dünyada en sık görülen ve heterojen patogenezi olan, patogenetik mekanizmaların her birinin bir diğerini hızlandırdığı ve ortaya çıkardığı bilinen bir diyabet türüdür. Yeni tanı diyabetiklerde beta hücre fonksiyonlarının %50'sinin azaldığı ve her yıl yaklaşık %6 oranında azalmaya devam ettiği bilinmektedir, dolayısıyla Tip 2 DM'nin seyri sırasında herhangi bir zamanda insülin tedavisi gerekebilir.

Günümüzde çok sayıda insülin-dışı oral antidiyabetik (OAD) ilaç mevcut olmakla birlikte,

metformine eklen ikinci OAD'nin HbA1c'yi %0.8-1 civarında, üçüncü OAD'nin ise HbA1c'yi %0.3-0.5 oranında düşürebileceği göz önüne alındığında; HbA1c değeri belirlenen hedefin >%1.5 üzerinde olan vakalarda çok sayıda ilacın kombine kullanılmasından kaçınılması ve enjeksiyon tedavilerden birinin tercih edilmesi uygun görünmektedir. Bu durumda insülin tedavisi gerekiyorsa geciktirilmemelidir. Diyabetli hastaların insülin tedavisinde, fizyolojik insülin sekresyonunu taklit edebilmek en ideal tedavi yöntemidir.

BAZAL İNSÜLİN TEDAVİSİ

Bazal insülin tedavisi, gece boyunca ve öğün aralarında (besin tüketilmeyen dönemlerde) glukoz kontrolünü sağlayan orta ve uzun etki süreli insülinler ile yapılır.

Tip 2 Diyabette bazal insülin tedavisi

Bazal insülin tedavisi ile amaç, postabsorptif dönem boyunca kan glukozunun, diyabetli olmayan kişilerdekine benzer, dar sınırlar içinde kalmasının sağlamaktır

Yeni tanı alan tip 2 diyabetli hastalarda; Başlangıç HbA1c: %8.5-10 ise yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisi ile birlikte, hastalık ve hastaya özgü faktörler dikkate alınarak, bazal insülin verilmesi önerilir. Başlangıç HbA1c \geq %10, APG>250 mg/dl veya random PG>300 mg/dl olan ya da kilo kaybı, hiperglisemi semptomları ve ketonüri gibi insülin eksikliği bulguları olan hastalarda bazal insülin tedavisi tercihan bazal-bolus tedavinin

bir komponenti olarak, bir kontrendikasyon yoksa metformin ile birlikte kullanılır.

Yapılan bir çalışmada, glisemik kontrolü iyi olmayan Tip 2 DM'li hastalarda genel hiperglisemiye katkıda bulunan ana faktörün açlık hiperglisemisi olduğu ve bunun hedef HbA1c düzeyine en uzak olan hastalarda birincil faktör olduğu saptanmıştır. APG düzeyleri, erken sabah saatlerinde gerçekleşen hepatik glukoz üretimi ile yüksek oranda ilişkilidir.

Daha önceden tanı almış Tip 2 DM'de bazal insülin tedavisi: Hastalığın seyri sırasında HbA1c hedefine ulaşamıyorsa veya glisemik hedefler sürdürülemezse yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisine ikinci ilaç olarak bazal insülin eklenebilir. Özellikle HbA1c >8.5 olan hastalarda en etkili yoldur. Metformine ikinci bir OAD ya da Glukagona benzer peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) eklendikten 3 ay sonra HbA1c >8.5 ise veya hastaya özgü glisemik hedeflere ulaşamıyorsa üçlü kombinasyonda da bazal insülin kullanılabilir. Tip 2 DM'de bazal insülin başlanması için endojen insülin rezervi gereklidir.

Bazal insülin olarak NPH insülin (uzun etkili analog insülinlere erişimin kısıtlı olduğu durumlarda), özellikle sabah glisemileri yüksek ise, gece yatmadan önce 4-6 IU ya da 0.1 IU/kg olacak şekilde hastanın mevcut tedavisine eklenir. Bireysel olarak belirlenen APG hedefine ulaşmaya kadar 3-4 günde bir 2-4 IU artırılır. NPH insülinin yaklaşık 8 saatte pik etkisinin ortaya çıktığı ve etkisinin 12-16 saat sürdüğü hatırlanmalıdır. Gece hipoglisemileri, somogy fenomeni için dikkatli olunmalıdır. NPH insülinlerin yukarıdaki dezavantajları nedeniyle günümüzde bazal insülin olarak uzun etkili analog insülinler (detemir ve glargin U100, biyobenzer glargin U100) tercih edilmektedir.

Uzun etkili analog insülinler (detemir,glargin), başlangıç dozu 10 IU ya da 0.2 IU/kg (obez hastalarda 0.3-0.4 IU/kg) olarak hesaplanarak başlanabilir. Yaygın kullanılan şekli gece yatmadan önce uygulanmasıdır, ancak sabah ya da akşam da yapılabilir. Bazal insülin akşam ya da gece yapıldıysa sabah APG, sabah yapıldıysa akşam APG düzeyleri ≤ 120 mg/dl olacak şekilde, 3 günde bir $\pm 2-4$ IU titre edilir. APG >180 mg/dl ise 4 IU artırılır. Hipoglisemi olursa veya gece insülin kullanan hastalarda APG <80 mg/dl ise, insülin dozu 4 IU azaltılır.

2-4 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Titrasyona rağmen bazal insülin dozu tüm gün APG'yi kontrol etmekte yetersiz kalırsa doz artırılıp ikiye bölünebilir. Bazal insülin gereksinimi >0.5 IU/kg kadar yüksek ise insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır.

Uzun etkili analog insülinlerin etki süresi yetersiz kaldığında, özellikle nokturnal hipoglisemisi olan hastalarda, glisemik dalgalanması olanlarda ultra uzun etkili analog insülinler kullanılabilir, ancak ülkemizde degludec insülin pazarlanmamakta, glargine U300 ise kullanıma sunulmuştur. Doz titrasyonu, uzun etkili analog insülinlerde olduğu gibi yapılır.

Bazal insülin tedavisi bize kazandırdıkları: İnsuline daha kolay başlama, erken insulinizasyon, sık aralıklı insulin tedavisine geçişte kolaylık, hipoglisemi sıklığında azalmadır.

Özet

- Bazal insülin tedavisi, gece boyunca ve öğün aralarında (besin tüketilmeyen dönemlerde) glukoz kontrolünü sağlayan orta ve uzun etki süreli insülinler ile yapılır.
- Günde tek doz veya insülin ihtiyacı yüksek bazı hastalarda, ikinci bir doz bazal insülin kullanılması gerekebilir.
- Yeni geliştirilen ultra uzun etkili veya konsantre insülin analogları olan degludec ve U300 glargin, bazal insülin olarak genellikle günde tek doz yeterli olmaktadır.
- Yeni tanı alan tip 2 diyabetli hastalarda, başlangıç HbA1c: $\%8.5-10$ ise yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisi ile birlikte, hastalık ve hastaya özgü faktörler dikkate alınarak, ikili kombinasyon olarak bazal insülin verilebilir
- Metformine ikinci bir OAD ya da GLP-1A eklendikten 3 ay sonra HbA1c $>\%8.5$ ise veya hastaya özgü glisemik hedeflere ulaşılamıyorsa üçlü kombinasyonda da bazal insülin kullanılabilir
- Başlangıç HbA1c $\geq \%10$, APG >250 mg/dl veya random PG >300 mg/dl olan ya da insülin eksikliği bulguları olan hastalarda bazal insülin tedavisi tercihan bazal-bolus tedavinin bir komponenti olarak, bir kontrendikasyon yoksa metformin ile birlikte kullanılır.

HAZIR KARIŞIM İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş: Hazır karışım insülin formülasyonları hem bazal hem de prandiyal insülin ihtiyacını karşılamak için kullanılır. Kısa ve orta etkili insan insülinlerinin belli oranda karıştırılması ile ya da hızlı etkili analog insülinlerin protaminleştirilmesi ile oluşturulan insülinlerdir.

Hazır karışım insan insülinleri ile tedavi

Ülkemizde 25/75, 30/70, 50/50 gibi çeşitli bifazik insülin formülasyonları vardır. Pik ve etki süresi, içindeki kısa ve orta etkili insüline göre değişir.

Sabah ve akşam öğünlerinden önce olmak üzere genellikle günde iki doz uygulanır ancak gerektiğinde öğlen öğün önceleri de dahil edilerek üç doz olarak da uygulanabilir ve OAD' lerle kombine kullanılabilir.

Hazır karışım insülin dozu insülin tedavisi başlangıcında kilogram başına 0,3-0,5 IU olarak hesaplanır. Tip 2 diyabetiklerde süreç içerisinde günlük insülin ihtiyacı 1.5 IU/kg düzeyine kadar artabilir. Hesaplanan toplam insülin dozu genellikle 2/3 sabah ve 1/3 akşam yemek öncesi uygulanabileceği gibi(konvansiyonel uygulama), günlük dozun yarısı sabah kahvaltıdan diğer yarısı da akşam öğününden 20-30 dk önce olacak şekilde de uygulanabilir. Glisemik takiplere göre düzenleyici dozlar belirlenmelidir.

Hazır karışım analog insülinler ile tedavi

Hazır karışım analog insülinler fizyolojik insülin profilini daha yakından taklit etmek için geliştirilmiştir. Hazır karışım analog insülinlerde hızlı etkili insulin oranları % 25, 30, 50 arasında değişir, buna paralel olarak orta etkili protamin aspart ve protamin lispro insulin oranları ise azalır. Hızlı emilimi olan insülin aspart/ lispro hızlı etki başlangıcı ile post-prandiyal (tokluk) plazma glukozunu hedeflerken, Protamin insülin aspartın/ lispro geç absorpsiyonu ile bazal insülin ihtiyacı karşılayarak açlık ve öğün öncesi kan şekerini hedeflemektedir. Dolayısıyla tek bir kalem enjeksiyon ile hem açlık hem de tokluk kan glukozu hedeflenmektedir. Yemeğe yakın –yemek sırasında veya hemen sonrasında enjeksiyon

2-5 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

yapılabilmektedir. Ayrıca daha az enjeksiyon ve tek kalem kullanımı avantajlarıdır. Hazır karışım insülin kullanan diyabetikler KH sayımı yapmadan, düzenli öğün ve ara öğün tüketmeleri ve öğün-ara öğünlerde her zaman sabit belirli miktarda KH almaları gerekmektedir. Bu açıdan esnek bir rejim değildir. Bazal bolus rejimlerindeki kadar sık kan şekeri takibi yapmalarına da gerek yoktur.

Tek doz hazır karışım analog kullanımı: Büyük ana öğün öncesinde insülinin uygulanması şeklindedir. Tek doz insülin kullanımında dozu 0.1-0.5 ünite/kg şeklinde başlanabilir. Kullanılan hazır karışım oranlarına göre pik etki süresi ve şekli (25, 30, 50 analog kısa etkili) değişebilir. Hastanın ihtiyacına göre hazır karışım analog şekli seçilebilir. Oral antidiyetiklerle birlikte kullanılabilir. Kontrendikasyonu yoksa metformin tedavisi 2x1 gram şeklinde kullanılabilir. İnsülin sekretekoglari, Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-İ), Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) , pioglitazon ile birlikte kullanılabilir. Akşam ana öğün öncesi insülin yapılırken; sabah insülin salgılatıcısı, DPP4-İ, SGLT2-İ veya pioglitazon alınabilir. Günlük tek doz 30 ünitenin üzerinde uygulaması uygun değildir.

İki doz hazır karışım analog insülinlerin kullanımı: Günlük toplam doz 0,3-0,5 İU/kg olarak hesaplanır. Toplam günlük dozun %50'sinin sabah kahvaltıdan hemen önce ve %50'sinin akşam yemeğinden hemen önce uygulanması önerilir. Sabah dozu ayarlaması öğlen açlık, akşam dozu ayarlaması gece 24.00 glukoz ölçümlerine göre yapılır. Hazır karışım insülindeki kısa etkili analog insülinin maksimum etkisi, uygulandıktan sonraki 1-3 saat içerisinde. Kısa etkili analog oranları buna göre seçilebilir. Hazır karışım analog insülinin etki süresi ise protamin nedeniyle 8-12 saate kadar uzar. Sabah uygulanan hazır karışım analog insülin için bu zaman öğleden sonra ve akşam öncesidir. Bu dönem hipoglisemi açısından izlenmelidir. Akşam yapılan insülin için de benzer şekilde yatmadan önce ve sabah erken saatlerde hipoglisemi riski fazladır. Sabah APG yüksek çıkan hastalarda bu nedenle reaktif hiperglisemi (Somogy) değerlendirmesi yapmadan doz artışı yapılmamalıdır. Doz değişikliklerinin sonucu 2 günden önce tam değerlendirilemez. Doz titrasyonu mevcut doz ayar

tablosuna göre uygulanır. Kontrendike koşullar yoksa metformine devam edilmelidir. İnsülin salgılatıcı ajanlar kesilmelidir. DPP4-İ kullanılabilir. SGLT2-İ çok yüksek doz insülin kullanılmıyorsa (DKA riski) kullanılabilir. İnsülin ile birlikte glitazon kullanılması risklidir (ödem), özel durumlarda çok dikkatli kullanılabilir.

Üç doz hazır karışım analog kullanımı: 2 doz hazır karışım analog kullanan hastalarda öğlen APG düşük, öğleden sonra tokluk ve akşam açlık kan şekeri yüksek gidiyor ise öğlen öğün öncesine toplam dozun %10 kadarı veya 4-6 İU arasında hazır karışım analog insulin eklenir (bu durumda sabah dozunun bazı hastalarda azaltılması gerekebilir), öğleden sonra PPG ve akşam açlık şekeri, akşam PPG sonuçlarına göre doz ayarlanır. İnsülin dozları algoritmaya göre tercihen 3-4 günde bir titre edilmelidir.

Hazır karışım analog insulin tedavisi: OAD tedavisi ile iyi glisemik kontrol sağlanamayan, OAD +bazal insülin tedavisi ile iyi glisemik kontrol sağlanamayan, düzenli günlük yaşamı olan (öğün ve ara öğünlerini düzenli alabilen), kan şekeri izlemi için isteksiz, daha az enjeksiyon yapmak isteyen hastalar için bir seçenektir. Kolay uygulanabilir bir tedavi olması nedeniyle sınırlı kognitif fonksiyonları olan ve sınırlı sağlık sistem desteği olan hasta grubu için uygundur.

Genel olarak hazır karışım analog insulin dozlarının günlük toplamı 20 İU altında ise karaciğer, renal ve kardiyak bir sorun yoksa bazal insulin ve OAD kombinasyonlarına da geçilebilir. Hastaların insulin duyarlılığının bozulması veya bunu etkileyen faktörler (enfeksiyon, hiperkortizolemi vd.) yada insulin yıkımını azaltan faktörler kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi insulin ihtiyacında değişikliklere neden olabilir. Günlük total 100 ünite üzerinde insulin dozuna çıkmış hastalarda bu konuda dikkatli olunmalıdır. Özellikle APG'de beklenmeyen yükseklikler olan hastalarda hipoglisemik sonrası gelişen reaktif hipoglisemiler unutulmamalıdır

Ko-formülasyon insülin ile tedavi

Mevcut karışım insülinlerde orta etkili bazal insülin bulunması nedeni ile gerçek uzun etkili insülinler kadar etkili ve yeterli bazal insülin konsantrasyonu sağlayamamaktadır. Yeni jenerasyon en uzun etkili analog İnsülin Degludec ile kısa etkili analog insülin Aspart'ın (IDeg/Asp) ko-formülasyonu nötr pH da berrak ve renksiz bir süspansiyondur. Ko-formülasyon içerisinde % 70 oranında insülin Degludec ve % 30 oranında insülin Aspart bulunmaktadır (IDeg/Asp 70/30). IDeg/IAsp 70/30 ko-formülasyon sc. olarak verildiğinde etkisi 10-15 dakikada başlamakta (kısa etkili komponent), pik etkiye 2-3 saatte ulaşmakta ve etki süresi 24 saatten fazla sürmektedir (bazal komponent). Tip 2 DM'li hastalara bazal Plus insülin tedavi protokolünde olduğu gibi ana öğünlerle birlikte günde bir veya iki kez sc.verilebilir. Bazal insülinler bölümünde de görülebileceği gibi insülin degludec etki süresi >42 saat ile en uzun etkiyi göstermekle birlikte kararlı duruma 2-3 günde erişmektedir, bu nedenle 2-3 günlük süreyi beklemeden doz değişikliği yapılmamalıdır. Herhangi bir karışım veya bazal insülinde ko-formülasyona geçerken aynı dozda verilebilir. Tip 2 DM'li hastalarda genellikle tek doz ko-formülasyon yeterli olmaktadır. Daha önce insülin kullanmamış Tip 2 DM'li hastalara; uzun etkili analog insülin tedavisinde olduğu gibi klasik olarak APG'yi göz önünde bulundurarak ana öğün öncesi (sabah, öğle veya akşam) 10 İÜ veya 0.1-0.3 İÜ/kg dozunda IDeg/IAsp 70/30 sc. başlanabilir. Titrasyon 2-3 gün sonra hastadaki glisemik hedefimize uygun olarak açlık ve post-prandiyal plazma glukoz değerlerine göre diğer karışım insülinlerin titrasyonunda yaptığımız gibi 2-4 İÜ artırıp ve azaltarak yapabiliriz. Tek ve önemli fark İnsülin Degludec kararlı duruma geçtikten sonra yani 2-3 gün sonra titrasyona başlanmalıdır. Sekretegog'lar dışında (özellikle ko-formülasyonun verildiği öğünde verilmemelidir) tüm OAD'ler ile kombine edilebilir. Gerek tip 1 ve gerekse Tip 2 DM'li hastalarda diğer insülin tedavi protokolleri ile yapılan karşılaştırmalarda glisemik kontrolde farklılık olmamakla birlikte (HbA1c, açlık ve post-prandiyal PG) günlük glukoz değişkenliğinde ve hipoglisemilerde azalma olduğu ileri sürülmektedir.

Ko-formülasyon insülin ile tedavi bazal/plus'a alternatif olabilir, Karışım insüline alternatif olabilir. Tip 1 DM tedavisinde bazal insülin yerine diğer boluslarla birlikte 1-2 kez kullanılabilir.

Özet

- Hazır karışım insülinler hem bazal hem de prandiyal insülin ihtiyacını karşılamak için kısa/hızlı ve orta/uzun etkili insülinlerin belli oranda karıştırılması ile oluşturulur.
- Hazır karışım insülin dozu 0,3-0,5 IU /kg/ gün olarak hesaplanır.
- Günde bir, iki veya üç dozda verilebilir.
- Hazır karışım analog 25/30/50 oranlarından hangisinin seçileceğine hastanın kliniği ve tokluk kan şekerleri sonucuna göre karar vermelidir.
- Hazır karışım analog insülinler genellikle sabah ve akşam eşit iki doza bölünerek kullanılır. Sabah dozu ayarlaması öğlen açlık, akşam dozu ayarlaması gece 24.00 glukoz ölçümlerine göre yapılır.
- Öğlen tokluk ve akşam açlık glisemileri yüksek seyreden hastalara öğle öğün öncesi 4-6 ünite 3 doz olarak eklenebilir.
- IDeg/Asp 70/30, ko-formülasyon, APG'yi göz önünde bulundurarak ana öğün öncesi (sabah, öğle veya akşam) 10 Ü veya 0.1-0.3Ü/kg dozunda başlanabilir. Titrasyon 2-3 günde bir yapılır.

BAZAL İNSÜLİN VE OAD TEDAVİ KOMBİNASYONU

Giriş: Beta hücre fonksiyonlarının zamanla azalması nedeniyle OAD ilaçların bazılarının etkileri azalmaktadır. OAD ilaçlarla glisemik kontrol sağlanamadığında günde bir ya da iki doz olarak orta ya da uzun etkili insülinler ile bazal insülin tedavisi uygulanmaktadır.

OAD+Bazal insülin tedavisi

Bazal insülin ve OAD ilaçların birlikte kullanılması ile daha iyi glisemik kontrol sağlanabilmesi, daha az miktarda insülin uygulanması ve kilo alımı riskinin azaltılması mümkün olabilir. Bazal insülin tedavisi çoğu hastada tek doz uygulanabilmesi nedeniyle hastalara enjeksiyon tedavisine geçişte kolaylık sağlayacağı, kabul edilme ve tedaviye uyumun yüksek oranda olabileceği bir seçenektir.

2-6 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Bazal insülin tedavisi başlandığında hastanın özelliklerine göre, ilaçların yan etki ve kontraendikasyonları göz önüne alınarak hangi OAD ilaçların kullanılacağına karar verilmelidir. Bu noktada herhangi bir yan etki ya da kontraendikasyon olmadığı sürece bazal insülin uygulanan hastaların metformin tedavisi almaları önerilmektedir. Bazal insülin tedavisi ile birlikte sülfonilüre, glinid, pioglitazon, DPP4-İ, SGLT2-İ veya GLP-1A kullanılan hastalarda ilaca özgü yan etki riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bazal insülin kullanımı ile birlikte insülin sekretagoklarının kullanımı durumunda hipoglisemi açısından dikkatli olmak ve sekretagok dozlarını azaltmak gerekebilir. Bazal insülin ile birlikte pioglitazon kullanımı durumunda ise ödem ve kalp yetmezliği açısından dikkatli olmak gerekir.

Oral antidiyabetik kullanan hastalarda ne zaman bazal insülin başlanması gerektiği konusunda bir görüş birliği olmasa da üç anti-hiperglisemik ilaç kullanılmasına rağmen glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda insülin tedavisi geciktirilmemesi gerektiği kabul edilmektedir.

Özel durumlar dışında Tip 2 DM'de insülin tedavisine başlarken öncelikle bazal insülin tercih edilmektedir. İnsülin ihtiyacı yüksek olan bazı hastalarda ve kullanılan insülinin etki süresinin istenildiği kadar uzun olmaması durumunda ikinci bir doz bazal insülin kullanılması gerekebilir.

Bazal insülin olarak yatma zamanında, akşam ya da sabah uzun etkili insülin analoglarından U-100 glargin, U-300 glargin, biyobenzer U-100 glargin ya da detemir insüline vücut ağırlığı, glisemi düzeyi, organ disfonksiyonları, hipoglisemi riski göz önünde bulundurularak 0.1-0.4 IU/kg/gün (ortalama 0.2 IU/kg/gün) dozunda başlanır. Analog bazal insülin kullanılmayan durumlarda, gece tek doz NPH insülin 0.1-0.2 IU/kg verilebilirse de bu insülinin etkisinin pik yapma özelliğinin olması nedeniyle gece hipoglisemi yapma riski açısından dikkat edilmesi gerekir. Semptomatik hipoglisemi ve gece hipoglisemisi riski biraz daha düşük olduğu için, hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda, NPH yerine, glargin U-100, biyobenzer glargin U-100, glargin U-300 ve detemir gibi uzun etkili insülin analogları tercih edilmelidir.

Bazal insülin preparatlarının glisemik kontrol üzerine olan etkileri benzerdir.

Hastaya özel olarak sabah APG düzeyi belirlenmediyse hipoglisemi riski de göz önünde bulundurularak APG ≤ 120 mg/dl olana kadar sabah APG düzeyine göre 3 günde bir 2-4 IU doz artırılır. APG ölçümleri hedeflenen değerden çok yüksek ise doz artış miktarı daha fazla yapılabilir. Bazal insülin kullanan hastalarda hipoglisemi olursa hipoglisemi nedenleri araştırılmalı ve insülin dozu azaltılmalıdır.

Bazal insülin kullanan ve glisemik kontrolün yetersiz olduğu hastalarda bir ya da daha fazla öğün öncesine hızlı etkili analog veya kısa etkili insan insülinleri uygulanarak glisemik kontrol iyileştirilebilir. Bazal insülin tedavisine rağmen istenilen düzeyde glisemik kontrol sağlanamadığında bazal insülin tedavileri ile GLP-1A da birlikte kullanılabilir.

Özet

- Bazal insülin tedavisi: metforminle beraber, sülfonilüre, glinide, pioglitazon, DPP4-İ, SGLT2-İ gibi OAD'leri alan ve yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalara eklenebilir.
- Başlangıç dozu hasta özelliklerine göre değişmekle birlikte kabaca 0.2 IU/kg/gün şeklinde başlanıp, sabah APG ölçümlerine göre titrasyon yapılır.
- Sülfonilüre tedavisine bazal insülin eklenecek ise hipoglisemi ve kilo alımı nedeniyle dikkatli olunmalı ve sülfonilüre dozu azaltılmalı veya kesilmelidir.
- Bazal insülin tedavisi (açlık ve öğün öncesi kan glukozunu düzenler) ile beraber glinidler (tokluk kan glukozunu düzenler) iyi bir kombinasyon olabilir.
- Pioglitazon tedavisine insülin eklendiğinde ise ödem ve kilo alımı açısından dikkatli olmak gerekir.

BAZAL İNSÜLİNE GLP-1A EKLENMESİ

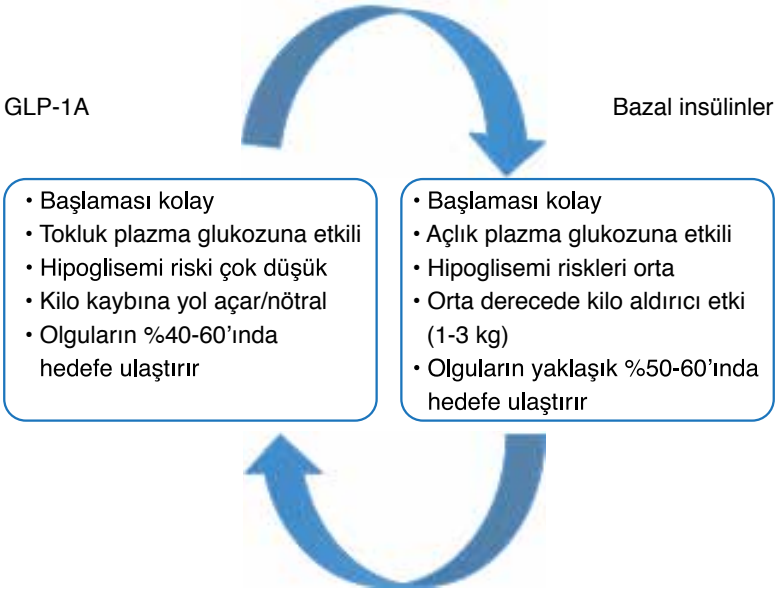
Giriş: Tip 2 diyabetli hastalarda başlangıç tedavisi olarak metformin önerilse de iyi bir glisemik kontrol sağlayabilmek için çoğunlukla patogeneizde farklı noktalar üzerine etkili birden fazla ilaç kullanımı gereksinimi ortaya çıktığını çalışmalarda ve klinik deneyimlerimizde görmekteyiz. Son yıllarda tip 2 diyabetli hastaların büyük çoğunluğunda eşlik eden kilo fazlalığı ya da obezite olması nedeniyle kilo üzerine olumlu etkileri olan “Glukagon Benzeri Peptid 1 reseptör agonistleri” (GLP-1A) daha çok tercih edilmeye başlanmıştır.

Bazal İnsüline GLP-1A Eklenmesi: Bazal insülinler APG düşürmede oldukça etkili ilaçlardır, ancak hipoglisemi riski ve kilo aldırma potansiyeli bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır. Diğer taraftan GLP-1A’lar tokluk plazma glukozunu da düşürmeleri nedeniyle glisemik kontrol açısından oldukça etkilidirler. Ayrıca GLP-1A kilo kaybettirmeleri ve hipoglisemi risklerinin düşük olması bazal insülinle birlikte daha fazla tercih edilmelerine sebep olmaktadır. Nitekim Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) ve daha birçok uluslararası kılavuz, tip 2 diyabet tedavi kılavuzlarında potansiyel faydalarından ötürü bazal insülin ve GLP-1A’ların birlikte kullanımını daha çok vurgulamaya başladı. Bu kombinasyon tedavileri tedavi algoritmalarında yerini aldı. ADA ve AACE kılavuzlarında benzer şekilde bazal insülin dozu >0.5 ünite/kg/gün dozuna kadar titre edildiği halde HbA1c hâlâ hedefte değil ise, bazal insüline GLP-1A ya da prandiyal insülinin eklenmesini önermektedir.

Son yıllara kadar bazal insülin tek başına glisemik kontrolü sağlamaya yetmediğinde yemek öncesine kısa veya hızlı etkili insülinleri bolus olarak eklemek en etkili seçeneklerden biriydi. Buradaki esas mantık tokluk plazma glukozunun hedeflenmesi idi. Bazal insülinin tokluk plazma glukozuna etkisinin az olması, ayrıca tokluk plazma glukozunun mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörü olması bazal insüline ek olarak bolus insülinlerin kullanılmasına neden oluyordu. Ancak insülin tedavisinin intensifikasyonunun önünde pek çok engel bulunmaktadır. Bunların arasında hipoglisemi, kilo alımı, daha fazla

enjeksiyon ve daha sıkı takip gerektirmesi sayılabilir. Bu noktada bazal insülinin GLP-1A ile birlikte kullanımı insülin gereksinimini (dozunu) azaltması, kilo alımını dengelemesi, glukoz düşürücü etkisinin glukoz bağımlı olması ve bundan dolayı hipoglisemi riskinin daha az olması gibi olumlu özellikleri bu protokolün daha ön plana çıkmasını sağladı. Tüm bu katkılardan dolayı da kılavuzlarda uygun tip 2 diyabetli hastalarda, bazal insülinin bolus insülin yerine GLP-1A ile intensifikasyonu daha fazla önermeye başlandı. Bu değişimdeki en önemli diğer bir nokta da bazal insülin ile GLP-1A'nın birbirlerinin bazı eksiklerini tamamlaması veya istenmeyen etkilerini dengelemesidir (Şekil 1).

GLP-1A'larının sık görülen ve belki de en önemli yan etkisi bulantıdır. Düşük dozla başlayıp titre ederek etkin doza çıkmak bulantıyı azaltabilmektedir.



Şekil 1. Bazal insülin ile GLP-1A'ların tamamlayıcı özellikleri (Gutenberg CUR MED RES OP, 2018 'den uyarlanmıştır).

Bazı GLP-1A'lar prandiyal olarak kullanılmaktadır. Bunlardan eksenatid günde iki kez (yarı ömrü 2.4-4 saat), lixisenatide günde 1 kez kullanılmaktadır. Non-prandiyal olanlar ise liraglutide günde

2-7 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

1 kez, eksenatid uzun etkili formu haftada 1 kez, albiglutide haftada 1 kez ve dulaglutide haftada 1 kez (yarı ömürleri 11 saat ile 2 hafta arasında değişmektedir) olarak kullanılmaktadır. Prandiyal GLP-1A'lar plazma yarı ömürleri kısa olduğu için glisemik kontrolde özellikle postprandiyal hiperglisemiye hedefler. Plazmada sürekli olarak yüksek kalmadıkları için non-prandiyalere göre daha az taşıflaksi gelişir.

Ağır insülin direnci olan hastalarda bazal insülin ve/veya OAD'lere ek olarak, prandiyal hiperglisemiye hedeflemesi sebebiyle prandiyal GLP-1A'lar eklenebilir. Glukokortikoid ilişkili hiperglisemi öncelikle postprandiyal hiperglisemi şeklinde ortaya çıkar. Glukokortikoid ilişkili hiperglisemide, prandiyal GLP-1A'lar metformin ve/veya sekretogollara ek olarak kullanılabilceği gibi, bazal insülinlere eklenerek postprandiyal hiperglisemi üzerinde etki edebilir.

Bazal insülin olarak glarjin alan hastalarda eksenatid günde 2 kez (10 mcg) eklenmesi ile plasebo eklenmesinin karşılaştırıldığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, eksenatid verilen grupta HbA1c değerinin daha fazla düştüğü görülmüştür. Ayrıca çalışmada eksenatid kolunda kilo kaybı daha fazla, hipoglisemi sıklığı ise benzer bulunmuştur. Yine bazal insüline (glarjin) bolus insülin (lispro) veya GLP-1A (albiglutid haftada 1 ya da eksenatid günde iki kez) eklenerek yapılan randomize kontrollü karşılaştırma çalışmasında her iki kolda da benzer glisemik kontrol elde edilmiştir. Ancak GLP-1A kolunda daha az hipoglisemi ve kilo alımı gözlenmiştir.

Ayrıca ülkemizde yeni kullanıma giren bazal insülinlerin GLP-1A'lar ile hazır kombinasyonların kullanıldığı çalışmalar da literatürde mevcuttur. "LixiLan-O trial" çalışması açık etiketli faz III çalışması olarak planlanmış ve kontrolsüz tip 2 diyabetli hastalarda sabit oran insülin glarjin ve lixisenatide kombinasyonunun, tek başına insülin glarjin ve lixisenatide göre etkinliği ve güvenilirliğini karşılatırmıştır. Bu çalışmada 30. hafta sonuçlarına göre sabit oran insülin glarjin ve lixisenatide kombinasyonunun tek başına insülin glarjine ve lixisenatide kullanan gruplara göre daha fazla HbA1c düşüşüne neden olduğu gösterilmiştir. En fazla kilo kaybı ve en az hipoglisemi tek başına lixisenatide kullanan grupta olmuştur. Benzer şekilde

DUAL V Trial çalışmasında degludec insülin ile liraglutide sabit kombinasyonu ile glarjin kullanan hastalar karşılaştırılmış ve kombinasyon grubunda glarjin grubuna göre HbA1c düşüşü ve kilo kaybı daha fazla, hipoglisemi ise daha az gözlenmiştir.

İki sabit doz bazal insülin/GLP-1A kombinasyonu da, IGLarLixi (insülin glargine/ lixisenatide; Soliqua 100/33) ve IDegLira (degludec/liraglutide; Xultophy 100/3.6), 2016 yılında FAD onayı aldılar. Her ikisi de tip 2 diyabetli hastalarda yaşam tarzı ile birlikte kullanım onayı bulunmaktadır ve günde 1 kez sübkütan olarak önerilmektedir. Her iki ürün de insülin içerdiğinden özellikle başka bir glukoz düşürücü ajanla birlikte kullanılıyorsa hipoglisemi açısından yakın izlem gerekir. GLP-1A'ların gastrointestinal yan etkileri bulunmaktadır. Bulantı kusma ve pankreatit riski açısından takip edilmelidir. Ayrıca tiroid medüller kanser veya multiple endokrin neoplazi-2 (MEN 2)sendromu aile öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.

IGlarLixi içinde insülin glarjin 100 ünite/ml ve lixisenatide 33 µg/ml bulunmaktadır. Lixisenatidin maksimum günlük dozu 20 µg'dır. 30 üniteden az günlük bazal insülin kullananlarda başlangıç dozu 15 ünitedir (15 ünite insülin glarjin/5 µg lixisenatide). 30-60 ünite bazal insülin kullananlarda ise 30 ünitedir. Doz haftalık 2-4 ünite artırılarak titre edilebilir. Günlük doz ilk yemekten önceki 1 saat içinde yapılmalıdır. IDegLira içinde degludec 100 ünite/ml ve liraglutide 3.6 mg/ml bulunmaktadır. Başlangıç dozu 16 ünitedir (16 ünite insülin degludec/0.58 mg liraglutide). 3-4 günde bir 2 ünite titre edilebilir. Günlük önerilen maksimum doz 50 ünitedir. Yemekten önce veya yemekle verilebilir önemli olan 24 saatte bir verilmesidir

Özet

- Son yıllarda yapılan çalışmaların ışığında bazal insüline GLP-1A'ları eklemek etkili ve güvenlidir.
- Bazal insüline GLP-1A'nın eklenmesi iki ilacın etki mekanizmaları göz önüne alındığına birbirlerinin bazı eksiklerini tamamlamakta veya istenmeyen etkilerini dengelemektedir.

2-7 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

- Bazal insüline GLP-1A'nın eklenmesi hipoglisemi ve kilo alımı göz önüne alındığında bazal plus ve bazal bolus ile intensifikasyon protokolüne tercih edilebilir.
- Sabit doz bazal insülin/GLP-1A kombinasyonu da kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilebilir.
- GLP-1A kullanan hastalar yan etkileri bulantı kusma ve pankreatit riski açısından takip edilmelidir. Ayrıca tiroid medüller kanser veya MEN 2 sendromu aile öyküsü olanlarda bu protokol kullanılmamalıdır.

BAZAL +PLUS İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş: Gece boyunca, açlık sırasında ve öğün aralarında (besin tüketilmeyen dönemlerde) glukoz kontrolünü sağlayan orta ve uzun etki süreli insülinler ile yapılan tedavi bazal insülin tedavisidir. Ancak zamanla bu tedavi, pankreas beta hücre rezervinde meydana gelen azalma nedeni ile uygun doz titrasyonlarına rağmen tek başına tokluk ve HbA1c hedeflerine ulaşmakta yeterli olamamaktadır. Yapılan çalışmalarda 0.3 ünite – 0.5 ünite/kg üzerindeki dozlarda bazal insülinin glisemik kontrol üzerine olan etkisi artmamasına rağmen tedaviye bağlı kilo alımı ve hipoglisemi riski ise giderek artmaktadır. İkili ya da üçlü karışım insülin ve bazal bolus insülin tedavisi her olguda uygun olmamaktadır. Bu nedenle bu olgularda farklı bir insülin tedavi protokolüne gereksinim vardır. Bazal plus insülin tedavi protokolünde OAD+bazal insülin tedavisine ek olarak o öğüne hızlı etkili analog insülin eklenebilir.

Bazal insülin kullanmakta iken prandiyal insülin ilavesi gereken durumlar

- Bazal insülin dozu 0,5 U/kg/gün olduğu halde HbA1c hedefine ulaşamamışsa
- APG hedefine ulaşıldığı halde HbA1c hedefine ulaşamamışsa
- APG ve HbA1c hedeflerine ulaşıldığı halde PPG yüksekse
- Sık nokturnal hipoglisemi yaşıyorsa
- Gece ve öğün aralarında glisemide fazla oynamalar oluyorsa bazal insulini azaltıp bolus insülin eklemek gerekmektedir.

Tedavi protokolü

Tedaviye başlanırken hastaya özgü yemek yeme alışkanlıkları ve 7 noktalı kan şekeri ölçüm sonuçlarına göre tokluk kan şekerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu ana öğün saptanmalıdır. Açlık glukozunun kontrolü, insan NPH insüliniyle veya uzun etkili bir insülin analogunun kullanılmasıyla sağlanabilir. Klinik çalışmalarda, uzun etkili bazal analogların (U-100 glarjin veya detemir), NPH insülinine kıyasla semptomatik ve nokturnal hipoglisemi riskini azalttığı gösterilmiştir. Uzun etkili bazal analogları (U-300 glarjin veya degludec), oral ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında U-100 glarjin ile karşılaştırıldığında daha düşük bir hipoglisemi riski taşıyabilir.

Açlık kan şekerlerini kontrol altında tutacak şekilde titre edilerek belirlenmiş bazal insüline ilave olarak saptanan ana öğüne yönelik 4 ünite veya bazal insülin dozunun %10'u olacak şekilde, ülkemizde mevcut olan hızlı etkili analog insülinlerden birisi yada regüler insülin ile plus tedavi başlanıp tokluk kan şekerine göre doz titre edilir.

Bazal-plus tedavi şekli bazal bolus tedaviye kıyasla daha basit olması ve ilave tek enjeksiyon gereksinimi olması nedeni ile hastalar açısından bir tercih nedeni olabilmektedir. Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalar ve metaanalizlerde bu tedavi ile kan şekeri regülasyonu, kilo alımı ve hipoglisemi açısından premiks-karışım ve/veya bazal-bolus tedavileri ile karşılaştırıldığında birçok hasta için anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Özet

- Açlık kan şekerleri bazal insülin ile kontrol altına alınmış olan hastalara, KH içeriği en yüksek olan öğüne (çoğunlukla akşam) kısa/hızlı etkili insülin ilave edilmesi
- Doz ana öğün öncesi 4 ünite veya bazal insülin dozunun %10'u kadardır. Doz tokluk kan şekerine göre titre edilir.

BAZAL BOLUS İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş: Tip 2 DM progresif bir hastalıktır. Hastalık süresi arttıkça olguların insülin rezervleri azalmakta, bunun sonucu olarak da kan şekeri kontrol etmek zorlaşmaktadır. Bu olgularda OAD ilaçlar, bazal insülin yada hazır karışım insülinlerle kan şekeri kontrol altına alınamamaktadır. Bu olgularda hem APG hem de PPG kontrol altına alınamadığı gibi APG kontrol altında olduğu olgularda tokluk kana şekeri kontrol altında olmamaktadır. Tip 1 diyabetik olgularda ise endojen insülin salgısı olmadığından bu olgularda hazır karışım insülinlerle kan şekeri kontrol altına alınamaz. Hem endojen insülin rezervi azalan tip 2 diyabetik olgularda hem de Tip 1 diyabetik olgularda fizyolojik insülin salgısını taklit edebilecek bir insülin tedavi protokolüne gereksinim duyulmaktadır. Bu protokollerde çoklu insülin tedavisi ön plana çıkmaktadır. Bu çoklu insülin tedavi protokolü arasında bazal bolus insülin tedavisi fizyolojik insülin salgısını taklit edebilecek en uygun seçenek olarak gözükmektedir.

Bazal bolus insülin tedavisi endikasyonları

- Tip 1 DM'li olgular
- Pankreatektomi geçiren olgular
- Diyabetik gebe ve GDM'li olgular
- Yeni tanı almış katabolik belirtileri ön planda olan Tip 2 DM'li olgular.
- Kan şekeri kontrol altına alınamayan endojen insülin rezervi azalmış Tip 2 DM'li olgular
- LADA (Tip 1.5 diabetes mellitus) olguları
- Cerrahi sonrası kan şekeri kontrolü sağlanması gereken Tip 2 DM'li olgular
- Araya giren enfeksiyon nedeniyle kan şekeri kontrolü sağlanamayan Tip 2 DM'li olgular
- Süregen böbrek yetmezlikli Tip 2 DM'li olgular
- Süregen karaciğer böbrek yetmezlikli Tip 2 DM'li olgular

Bazal bolus insülin tedavi protokolleri

Bazal bolus tedavisi için genel olarak 3 uygulama protokolü vardır

1. Günde 3 kere ana öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin ve günde 1 kere orta/uzun etkili (bazal) insülin
2. Günde 3 kere ana öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin ve günde 2 kere orta/uzun etkili (bazal) insülin (Bazal insülin dozu 0.5 ü/kg dozundan yüksek ise yada C-Peptid düzeyi düşük ise)
3. Bazal insülin tedavisinin kan şekerini kontrol altına almakta yeterli olmadığı tip 2 diyabetli olgularda bazal insülin tedavisine PPG ölçümlerine göre bazal plus tedavi protokolü ile kademeli olarak geçilebilir. Bu olgularda ilk önce kan şekerinin en yüksek olduğu öğüne bolus insülin eklenir, daha sonra gerekirse ikinci ve üçüncü bolus insülin eklenir.

Bazal bolus insülin tedavi protokolünde yer alan insülin seçenekleri arasında etkinlik açısından bir fark gösterilememiştir. Bununla beraber insülin analogları hastaya kullanım kolaylığı sağlamaktadır ve tedaviye uyumu artmasına yardımcı olmaktadır.

Bazal- bolus insülin tedavi protokolünde insülin dozu

Bazal bolus tedavisinde günlük insülin gereksinimi yeni tedavi başlanacak olgularda vücut ağırlığına göre kilogram başına hesaplanır. Bununla beraber insülin gereksinimi olgunun fenotipi, fiziksel aktivite durumuna ve diyabet komplikasyonlarına göre doz hesaplanabilir. Daha önce insülin tedavisi alan olgularda ise insülin dozunu ayarlarken olgunun daha önce kullanmış olduğu insülin dozu ve HbA1c düzeyi dikkate alınmalıdır.

Genel olarak insülin başlama dozları: Tip 1 DM'de 0.4-1.0 IU/kg/gün ve Tip 2 DM'de 0.3-1.2 IU/kg/gün

Bazal-bolus uygulamasına direkt olarak başlanılacağı durumlarda total doz 0,5-0,7 Ü/kg/gün olarak hesaplanır. Bazal-bolus insülin protokolünde günlük insülin gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, ve diğer yarısı da (%40-60) bolus olarak hesaplanır.

Bolus insülin dozu her öğüne eşit olarak 1/3 oranında hesaplanır. Hastanın kan şekeri takibine göre insülin dozları ayarlanabilir. Bu olgularda 7 noktalı kan şekeri ölçümü yapılmalıdır. Bazal insülin dozu APG ölçümüne göre ayarlanırken, bolus insülin dozları ise tokluk kan şekeri göre ayarlanır

Bazal bolus tedavisi alan olgularda hipoglisemi diğer protokollere göre daha sık olarak görülmektedir. Bu olgularda önemli olan hipoglisemi sıklığını azaltmak ve bunun için gerekli olan önlemleri almak gerekmektedir. Bu nedenle bazal bolus tedavisi alan olguların beslenme ve egzersiz programlarının insülin tedavi protokolüne göre düzenlenmesi gerekmektedir. Bu olgularda 3 ana 3 ara öğün olmak üzere 6 öğün beslenme programı uygulanmalıdır. Bu olgularda KH sayımı hipoglisemi sıklığını azaltmada ve tedavi etkinliğinin artmasında önemli rol oynar. Bu olguların tamamına olanaklı ise KH sayımı eğitimi verilmelidir

Özet

- Bazal bolus insülin tedavisi fizyolojiye en yakın insülin tedavi protokolüdür
- Hem açlık hem de PPG kontrol altına alınabilir ve iyi glisemik kontrol sağlanabilir
- Bu tedavi için hastanın istekli ve iyi kognitif fonksiyonları olması gerekir
- Değişken günlük yaşamı ve esnek yeme düzeni için daha uygundur
- Hipoglisemi diğer protokollere göre daha sık olarak görülmektedir.
- Daha sık takip ve daha fazla enjeksiyon nedeniyle uygulama zorluğu mevcuttur.
- Hastalara KH sayımı eğitimi verilmelidir
- Hastalar için yeterli destek sistemi gereklidir.

İNSÜLİN TEDAVİSİNDEN İNSÜLİN TEDAVİSİNE GEÇİŞ

Tip 2 DM doğası gereği progresif bir hastalıktır. Diyabetik birey yaşam tarzı, diyet ve ilaç önerilerine uysa bile optimal glisemik kontrolü sağlamak için zaman içinde insülin tedavisi ihtiyaç duyar ve/veya insülin tedavisini yoğunlaştırmak gerekebilir. Bazal insülin en iyi başlangıç tedavisidir. Bazal insülin tedavisinin bize sağladığı yaklaşık olarak 6 aylık bir süredir. Ancak bazı hastalar yıllarca da bazal insülin ile regüle ve hedefte gidebilir, ancak çoğunlukla 26 hafta sonra yoğunlaştırmaya ihtiyaç duyarlar. Diyabetik hastada halen kullandığı insülin tedavisi ile hedef glisemi değeri sağlanamıyorsa öncelikle genel değerlendirme yapılmalı;

- Medikal Beslenme Tedavisi - Egzersiz planı kontrol edilmeli
- İnsülin etkinliği kontrol edilmeli
- Fokal enfeksiyon ya da insülin ihtiyacını artıran olay araştırılmalı
- Uygulama yeri ve şekli kontrol edilmeli

Bunlara rağmen glisemi regülasyonu sağlanamıyorsa insülin tedavisi yoğunlaştırılır/değiştirilir.

Bazal İnsülin Tedavisinden Bazal Plus Tedavisine Geçiş

Tip 2 diyabette insüline geçişte bazal insülin en uygun başlangıç rejimidir ve metformin ve diğer glukoz düşürücü ajanlara eklenebilir. Başlangıç dozları, 10 İU/gün veya 0.2 IU/kg/gün (0,3-0,4 IU/kg daha ciddi hiperglisemide) hesaplanabilir ve hipergliseminin derecesine göre ve gerektiğinde günlerce haftalarca (tedavinin ilk 8-12 haftası) bireyselleştirilmiş titrasyonla doz ayarı yapılabilir. Bazal insülinin asıl etkisi, gece boyunca ve öğünler arasında öglisemiyi sağlamak amacıyla hepatik glukoz üretimini sınırlandırmaktır.

Bazal insülin kullanmakta iken glisemik hedefler sağlanmamışsa (özellikle AKŞ normal olmasına rağmen HbA1c değerleri yüksek olarak bulunuyorsa) KH içeriği en yüksek öğüne prandiyal insülin eklenmesine bazal plus uygulaması adı verilir. Önerilen öğün öncesi insülinin başlangıç dozu, her öğünde 4 ünite veya bazal dozun % 10' udur. Titrasyon evde glukoz izlemesi ve HbA1c esas alınarak yapılır.

Bazal Plus İnsülin Tedavisinden Bazal-Bolus tedavisine Geçiş

Bazal plus tedavisi ile regülasyonun sağlanamadığı durumlarda önce 2. büyük öğüne, daha sonra en küçük öğüne prandiyal insülin eklenerek bazal bolus tedavisine geçilmiş olur.

Bazal insülin, öğünler arasında ve gece glukoz üretimini baskılamakta olup günlük insülin ihtiyacının %50'si bazal insülinde karşılanmalıdır. NPH insülin, insülin glargin U100, insülin glargin U300, detemir insülin ve degludec insülin tedavide kullanılan bazal insülin preparatlarıdır. Bolus (öğün öncesi veya prandiyal) insülin öğünler sonrasındaki hiperglisemiye baskılar. Her öğünde günlük insülin gereksiniminin %10-20'si (toplamda %50'si) verilmelidir. Regüler insülin, insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin bu amaçla kullanılan bolus insülin preparatlarıdır.

Obez ve insülin direnci olan kişilerde bazal insülin ihtiyacı biraz daha fazla (örneğin %60) olabilmekte iken, atıştırma alışkanlığı olan veya sık yemek yiyen tip 1 diyabetli adolesanlarda bolus insülin ihtiyacı daha fazla olabilmektedir.

Bazal İnsülinde Günde İki Doz Karışım İnsüline Geçiş

Bazal insülin kullanmasına rağmen HbA1c hedefine ulaşamaması, açlık ve/veya tokluk kan glukozunun kontrol altına alınamaması, günlük bazal insülin dozunun 0,5 U/kg üzerine çıkması, açlık kan glukozunu kontrol etmek için doz arttırıldığında hipoglisemi ortaya çıkması durumunda bazal plus rejiminin bir diğer alternatifi karışım insülin tedavisine geçmektir. Bire bir doz transferi ile geçiş yapılabilir (total doz %10 arttırılabilir). Total dozun yarısı sabah yarısı akşam verilir. İnsülin yemekten hemen önce yapılmalıdır. Tercihen haftada 1 doz titrasyonu yapılmalıdır. Doz son 3 günün en düşük kan glukoz düzeyine göre ayarlanır Geçiş yapılırken sülfonilüreler ve meglitinidler kesilmelidir. Tiazolidinedionlar kesilebilir. Metformin, DPP4-İ ve SGLT2-İ devam edilmelidir

İki Doz Karışım İnsülin'den 3 Doz Karışım İnsüline Geçiş

Toplam günlük insülin dozunun % 10 veya 4 İÜ karışım insülin öğle yemeği öncesine eklenir. Öğlen dozunun eklenmesinden sonra sabah dozunun azaltılması gerekebilir.

Karışım İnsülin Tedavisinden Bazal Bolus insülin Tedavisine Geçiş

Karışım insülin tedavisi ile iyi glisemik regülasyon sağlanamayan hastalarda bazal bolus tedavisine geçilmelidir. Hastanın HbA1c $< \%8,0$ ise günlük toplam karışım insülin dozunun aynısı olacak şekilde (bire bir geçiş), HbA1c $> \%8,0$ ise günlük toplam dozun $\%20$ fazlası olacak şekilde doz belirlenir. Belirlenen dozun yaklaşık yarısı ($\%40-60$) bolus ve geri kalan yarısı ($\%40-60$) bazal olacak şekilde bölünür. En az 3 günlük profil izlenir. Takipte önce hipoglisemi düzeltilir. Tüm gün hiperglisemi varsa önce en yüksek değere müdahale edilir.

Bazal Bolus Tedaviden Karışım İnsülin Tedavisine Geçiş

Günlük insülin gereksinimi >1 IU/kg/gün olan ve bazal bolus insülin tedavisini doğru biçimde uygulayamadığına kanaat getirilen, kalemleri karıştırabileceği düşünülen nadir hastalarda günde üç doz hazır karışım insülin denenebilir. Doz bölümü; 2/1/3 şeklinde olmalıdır. Günlük insülin gereksinimi <1 IU/kg/gün olan hastalarda ise hipoglisemi riskini azaltmak için günde iki doz hazır karışım insülin denenebilir. ~~Doz bölümü 1/1 şeklinde olmalı ve günlük toplam doz aynı kalmalıdır. Dozun yarısı sabah, yarısı akşam yemeğinden önce verilmelidir.~~

Özet

- İnsülin kullanan diyabetik hastada glisemik hedeflere ulaşamıyorsa insülin tedavisi yoğunlaştırılır/değiştirilir.
- Bazal insülinde bazal plus/bolusa geçiş yapılabilir
- Bazal insülinde karışım insüline geçiş yapılabilir.
- Bazal bolus tedaviden iki/üç doz karışım insüline geçiş yapılabilir



2. BÖLÜM

İNSÜLİN TEDAVİ VE İZLEM PROTOKOLLERİ İNSÜLİN POMPALARI VE SÜREKLİ GLUKOZ ÖLÇÜM CİHAZLARI

2-11 İNSÜLİN POMPALARI VE SÜREKLİ GLUKOZ ÖLÇÜM CİHAZLARI

Teknolojinin hayatımızda devrim yaratmasıyla birlikte sağlık alanında da önemli gelişmeler yaşanmıştır. Diabetes mellitus da teknoloji devrime ayak uyduran hastalıkların başında gelmektedir.

İyi kan şekeri regülasyonunun diyabet komplikasyonlarını azalttığı bilinmektedir. İnsülin tedavisi yoğunlaştırılırken hipoglisemi riskinin artması klinisyenlerin önündeki en önemli sorunlardan biridir. Teknolojik gelişmeler sayesinde yaşam kalitesini arttıracak ve metabolik sonuçları iyileştirebilecek bir dizi yaygın olarak kullanılan teknolojik seçenek ortaya çıkmıştır. İlk sürekli subkutan insülin infüzyonu (insülin pompası) prototipinin 1963'te tasarlanmasından bu yana, teknoloji, tip 1 diabetes mellitus hastalarının yaşamlarını ve sonuçlarını aşamalı olarak iyileştirmiştir.

Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Pompası (SCİİ pompası)

Pompa tedavisi pankreas fizyolojisini daha iyi taklit ederek fizyolojiye daha yakın bazal-bolus insülin veren cihazlardır. Pompalar, geleneksel enjeksiyon temelli tedaviye göre bir dizi avantaj sunar.

- Daha küçük dozlarda (0.025 Ü gibi), daha doğru ve kesin insülin verir.
- Hastaların tedavi uyumu daha fazladır.
- İnsülin ihtiyacı çoklu insülin enjeksiyonuna göre daha azdır.
- İnsülin pikleri ve emilim ile ilişkili değişkenlik azdır.
- Daha az hipoglisemi, glikolize hemoglobinde (HbA1c) anlamlı iyileşme sağlar.
- Ciddi hipoglisemi riski ve acil tıbbi bakım ihtiyacı azdır
- Daha esnek bir yaşam sağlar.
- Yaşam kalitesi ve tedavi memnuniyeti düzelir.

Bu avantajların yanında pompa tedavisinin maliyeti, hastaların üzerinde cihazı taşıması, kanül tıkanma olasılığı, infüzyon bölgesi cilt reaksiyonları ve enfeksiyon gibi bazı çekinceler olabilmektedir.

SCİİ pompa tedavisinin başlıca endikasyonları aşağıda özetlenmiştir:

- Çoklu doz (bazal-bolus) insülin enjeksiyon uygulamasına rağmen yetersiz glisemik kontrol
- Glukoz değişkenliği yüksek olan hastalar

- Noktürnal veya tekrarlayan hipoglisemi
- Hipoglisemi farkındalığının olmaması
- Şafak fenomeni yaşayan hastalar (sabah açlık glukoz düzeyleri >140-160 mg/dl)
- Gebe kalmayı planlayan ya da gebe olan diyabetli kadınlar
- Vardiyalı sistemde çalışan, sık seyahat etmek zorunda olan veya güvenliğin önemli olduğu işlerde çalışan hastalar
- Aşırı insülin duyarlılığı olan hastalar

Çoklu doz insülin tedavisinden SCİİ pompa tedavisine geçiş sırasında total günlük insülin dozu %25 oranında azaltılır. Bulunan doz ikiye bölünerek bazal-bolus insülin dozu bulunur. Toplam bazal doz 24'e bölünerek, saatlik insülin infüzyon hızı hesaplanır. Bazal doz ayarlanırken, total tek doz yerine gece daha düşük, gündüz daha yüksek olarak planlanmalıdır. Sabaha karşı kontrinsüliner sistem hormonlarının artış saati olduğu için ihtiyaç daha yüksek olabilir.

Bolus insülin dozu alınan karbonhidrat değerine, insülin ihtiyacına göre yapılmalıdır. Bir ünite insülin gerektiren karbonhidrat miktarı regüler insülin için 500/total insülin dozu regüler insülin tedavisinde olanlar, insülin için 800/total insülin dozu olarak Analog bazal etkili insülin tedavisinde olanlar hesaplanır. Kan şekerinin yüksek bulunduğu durumlarda ek insülin gerekebilir. İnsülin düzeltme faktörü (İDF), regüler insülin için 1500/total insülin dozu, analog insülin için 1800/total insülin dozu olarak hesaplanır. Yüksek olarak bulunan her kan şekeri değerinin 120 mg/dl'ye indirilmesi hedeflenir. Bu nedenle bulunan kan şekerinde 120 değeri çıkarılarak fazlalık oranı bulunur, bu değer insülin düzeltmek faktörüne bölündüğü zaman kaç ünite insülin gerektiği bulunur.

Gebelikte SCİİ tedavisi

Anne ve fetüsün sağlığı açısından gebe diyabetik hastalarda glisemik kontrol önem arz etmektedir. Gebelerde SCİİ pompası ile glisemik dalgalanmanın daha az olduğu, da ha az hipoglisemi yaşandığı ve hasta uyumunun daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Pompa tedavisi planlanan gebe hastaların problem çözme, diyabet alanındaki yeni teknolojileri kullanabilme yeteneği olmalıdır. Yaptığı

2-11 İNSÜLİN POMPALARI VE SÜREKLİ GLUKOZ ÖLÇÜM CİHAZLARI

kan şekeri ölçüm sonuçlarını, diyet alınımını ve insülin dozunu bildirme, egzersizi kaydetme, diyabet ekibi ile kontak halinde olma gibi konularda istekli ve yetenekli olmalıdır.

SCİİ pompası kullanması uygun olmayan hastalar;

- Çoklu insülin tedavisi kullanımı, sık kan şekeri ölçümü ve karbonhidrat sayımı yapmaya istekli olmayan ya da bunları öğrenme kapasitesi bulunmayan hastalar
- Sıkı glisemik kontrolünü sağlamak için yeterli motivasyonu bulunmayan ve/veya geçmişte insülin enjeksiyon protokollerine uymadığı gözlenmiş hastalar
- Psikolojik ve psikiyatrik ciddi öyküsü bulunanlar
- Pompa kullanımı yaşam şekli ile uyumsuz olanlar
- Pompa kullanımı ile ilgili gerçek dışı beklentisi olanlar

İnsülin Pompalarının Teknolojik Özellikleri

- Küçük bolüs artışı (0.025-0.10 IU)
- Düşük bazal hızlarda (0.025-0.05 IU/st) uygulama
- Birden fazla bazal hız uygulaması
- Gastroparezisi veya atıştıracak yiyenler için yayılmış bolüs fonksiyonu
- Birden fazla KH/İ, İDF ve glukoz hedefi girilebilmesi
- Bolüs hesaplama fonksiyonu (glukoz düzeyi ve karbonhidrat miktarına dayalı)
- Geçici bazal hız ve infüzyonu durdurma modu uygulaması

Güvenlik özellikleri

- Alarmlar
 - İnfüzyon seti tıkanıldığında ve insülin rezervi azaldığında
- Hatırlatıcılar (ör:bolus unutulduğunda)
- “Aktif insülin” uyarısı vermesi (insülinin birikmesini önlemek için)
- Klavye kilitleme fonksiyonu
- Su geçirmez özelliği

Kablosuz (Patch) Pompalar

Geleneksel pompalar, insülini bir SC kanülü yoluyla iletir. Daha yeni olan “kablosuz” yama pompalar ise 2 bileşenden oluşur: Kısa bir kanülle vücuda bağlanan insülin haznesine sahip bir rezervuarlı pompa ve insülin iletimini kablosuz bir iletişimle kontrol eden bir el kumandası.

Esas olarak T1D hastaları tarafından kullanılmak üzere tasarlanan bazı pompalar, programlanmış bazal hız, entegre bolus hesaplayıcıları ve çeşitli bolus türleri verme yeteneği gibi diğer pompalarla benzer özellikler içerir. T2D hastaları için tasarlanan daha basit çeşitlerinde ise önceden ayarlanmış sabit 24 saatlik bazal hız ve sabit doz bolus insülin uygulanabilir. Yapılan bir retrospektif çalışmada çoklu insülin enjeksiyonundan pompa tedavisine geçen hastalarda tedavi sonrası HbA1c düşüşleri patch pompalar ile diğer pompa türleri arasında fark göstermemektedir.

Intraperitoneal pompalar

İlk implante edilen pompa (IP) 1979 yılında uygulanmıştır. İntravenöz ve intraperitoneal yollar denenmiş, fakat tromboz ve enfeksiyon sebebiyle intravenöz yol kullanımı geri planda kalmıştır. İntraperitoneal pompanın genel olarak çapı 8 cm, kalınlık 2 cm, boş ağırlık 131 gr, insülin hacmi 13-15 ml, pil ömrü 7-10 yıldır. Bu pompalarda rekombinan insan insülini U-400 kullanılmaktadır. Karın ön duvarda subkutan bir cep açılarak pompa bu alana yerleştirilir ve kateter ucu periton kavitesine koyulur.

Intraperitoneal insülin uygulanması ile subkutan yola göre daha fizyolojik insülin salınımı yapılabilmektedir. Özellikle sık hipoglisemisi olan, hipoglisemi farkındalığı olmayan, glisemik hedeflere ulaşamayan, lipoatrofi, lipohipertrofi, cilt reaksiyonları, allerji, kontrakt dermatit gibi sorunları olan hastalarda intraperitoneal pompa önerilebilirken, immün yetmezlik sendromları olan, manyetik alan maruziyeti fazla olan, çok düşük ve yüksek atmosfer basıncına maruz kalan bireylerde, çocuklarda, adölesanlarda ve klinik deneyim yetersiz olduğundan gebelerde intraperitoneal pompa önerilmemektedir.

Çift Hormon Salımlı Pompalar

Çift hormon salımlı pompalar (biyonik pankreas, dual hormon pompalar) glikoz sensörü, insülin doz hesaplayıcısı, subkutan insülin ve glukagon

infüzyonu yapan akıllı pompadan oluşan sistemlerdir. Çift hormon salınımı teknolojisi sayesinde kan şekeri regülasyonu sağlanırken hipoglisemi yaşanmaması ve fizyolojinin taklit edilmesi planlanmıştır. Bu pompa kullanımının önündeki en önemli engel glukagon stabilizasyonunun sağlanmasıdır. Bu konuda yapılan çalışmalar devam etmektedir.

Sürekli Glukoz Monitorizasyon Sistemleri (CGM)

Diyabet yönetiminin en önemli kriterlerinden biri kan şekeri ölçüm farkındalığıdır. Yapılan araştırmalar düzenli kan şekeri ölçümü yapılmasının tek başına HbA1c'yi düşürebildiğini göstermiştir. Buna rağmen hastaların tanıdan itibaren zaman içerisinde glukoz ölçüm sıklığını azalttıkları gösterilmiştir.

Teknolojik yenilikler ile birlikte glikoz izleminde de önemli gelişmeler yaşandı. İdrar ölçüm çubuğu ölçümleri ve sonrasında ilk olarak 1970 yılında kendi kendini izlem kitleri mevcutken şimdi, akıllı telefon ve bulut tabanlı teknolojilere bağlantıları olan SCGT cihazlarının geliştirilmesi, hastaların tekrarlayan parmak-ucu ölçümü engelini üstesinden gelmesine yardımcı oldu. Klasik glukoz ölçüm aletleri ile günde maksimum 8-10 kez glukoz ölçümü yapılabilirken bu cihazlar her 2-5 dakikada bir glukoz ölçer. Ülkemizde artık her iki dakikada bir ölçüm yapan CGM'le bulunmaktadır.

Sürekli Glukoz Takip Sistemlerinin Sınıflanması ve Değerlendirilmesi

SCGT Sistemleri retrospektif ve gerçek zamanlı ölçüm yapan cihazlar olarak iki gruba ayrılır.

Dokunmatik (Flash) SCGT Sistemleri

Glukoz değeri yalnızca bu sensör bir okuyucu veya telefonla tarandığında alınır. Gerçek zamanlı glukoz sensörlerinden farklı olarak, glikoz verilerinin alarmlarını, uyarılarını veya sürekli gerçek zamanlı çıktılarını sunmazlar. Monitörden 8 saatlik geriye yönelik sonuçlar alınabilir, özel programla retrospektif 14 günlük sonuç istatistikleri alınabilir. Kalibrasyon gerektirmez.

Gerçek zamanlı ölçüm yapan SCGT Sistemi

Her iki-beş dakikada bir interstisyel glukoz değerini ölçen ve hastaya anlık bildirebilen sistemlerdir. Kullanıcıları uyarabilen, glukoz değerinin yanında değişim eğilimini gösteren trend okları mevcuttur. Bu sistem özellikle insülin düzeltme faktörü uygulamasında çok önemlidir. Düşmekte olan bir yüksek şeker değerinde insülin düzelme dozunun gereksiz yapılmaması olası bir hipolisemiye önleyebilir. Ayrıca cihazların çoğunda kullanıcının onayladığı kişilerle verilerin paylaşılabilme özelliği mevcuttur.

Gerçek Zamanlı Otomatik Veri Aktarım SCGT sistemleri

Hasta monitörü sensöre dokundurmadan verileri görebilir, bunu istediği kişilerle paylaşabilir. Ayrıca hipo ve hiperglisemi durumunda otomatik uyarı sistemi vardır. Bazılarının insülin pompaları ile entegre edilebilme özellikleri mevcuttur.

Hedefte Kalma Süresi (Time in Range)

SCGT sistemleri ile birlikte artık nokta ölçümlerden, glukoz ölçüm eğri değerlendirme sistemlerine geçilmiştir. Sisteme kalibrasyon zamanı, yemek zamanı, egzersiz zamanı ve ilaç alım zamanları girilebilmektedir. Bu sistemler sayesinde iyi glisemik kontrol göstergeleri olarak glisemik değişkenlik, hedefin üzerinde ve altında geçirilen zaman, hedefte geçirilen zaman ve hipogliseminin değerlendirilmesi sağlanmıştır.



3. BÖLÜM

ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

TİP 1 DİYABETİK GEBE VE GESTASYONEL DİYABETTE TEDAVİ

TİP 1 DİYABETİK GEBEDE İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş: Diyabet, üreme çağındaki kadınlar arasında en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Gebeliklerin yaklaşık % 10'u diyabetik ve bunların yaklaşık % 0.2-0.5'i tip 1 diyabetlidir. Tip 1 DM gebelikler, geç intrauterin ölüm ya da majör konjenital malformasyonlar dahil, diyabetik olmayan gebeliklere kıyasla, artan fetal morbidite ve mortaliteye yol açabilecek komplikasyon oranlarıyla ilişkilidir. Konsepsiyon zamanında veya organogenezisin olduğu ilk trimesterdeki kötü glisemik kontrol doğum kusurları ve gebelik komplikasyonları riskinin artmasının önemli bir nedendir. Gebeliğin erken dönemlerinde HbA1c düzeyleri ile fetal malformasyonların insidansı arasında pozitif bir ilişkinin olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle, iyi glisemik kontrol konjenital anormali oranlarının neredeyse diyabetik olmayan seviyelere düşmesine neden olabilir.

Tip 1 Diyabetik Gebede Glisemik Kontrol hedefleri: Tip 1 DM hastasında başarılı bir gebelik yönetimi gebe kalmadan önce başlar. Gebe kalmayı planlayan hastalarda gebelik öncesi dönemde kan şekeri hedeflenen seviyelere indirilmeli ve sonrasında gebeliğe izin verilmelidir. Pregestasyonal diyabeti olan hastalarda konjenital anomali riskinin en düşük olduğu HgA1c seviyelerinin <%6,5 olduğu gösterilmiştir. Güncel kılavuzlar diyabetik gebelerde APG değerinin 95 mg/dl altında, tokluk 1.saat değerinin 140 mg/dl altında, tokluk 2.saat değerinin ise 120 mg/dl arasında olmasını, HbA1c'nin ise gebelerde eritrosit değişikliklerinden dolayı daha düşük saptandığı için, hedefin <%6 tutulmasını önermektedirler. ADA (American Diabetes Association) ve ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) ortalama günlük glukoz seviyelerinin 95-110 mg / dL ve HbA1c <% 6.0 tutulmasını önermektedir. Doğum sırasındaki amaç, neonatal hipoglisemiye önlemek için maternal hiperglisemiden

Tip 1 Diyabetik Gebede Insulin tedavisi: Tip 1 DM'li hastalar için, terapötik insülin dozu hastanın glukoz profiline (açlık ve tokluk hedeflerine) göre ayarlanır. İnsülin gereklilikleri hamilelik sırasında değişiklik gösterdiğinden günlük izleme göre insülin dozu

ayarlanır. ADA ve ACOG, gün boyunca ve bazen de gece, günde birkaç kez kendi kendini glukoz izlemi önermektedir. Yemeklerden önce ve sonra (1. veya 2. Saat), yatmadan önce ve bazen 02:00-04:00 saatleri arasında günlük kişisel izlem yapılmalıdır. Hamilelik sırasında ilk ziyarette HbA1c testi, hedef seviyelerin $< 6,0$ olana kadar aylık ve ardından her 2-3 ayda bir takip edilmelidir.

Hamilelik sırasında hormon seviyelerinin değişmesine bağlı olarak, insülin duyarlılığında dalgalanmalar olur ve Tip 1 DM'li gebelerde insülin replasmanını zorlaştırır. Normal gebelikte glukozun plasental geçişinin kolaylaşması için insülin duyarlılığı değişmektedir dolayısıyla insülin kullanan diyabetik hastalarda da gebelik boyunca insülin ihtiyaçlarında değişiklikler meydana gelmektedir. Yapılan bir çalışmada gebelerde ilk trimesterde insülin ihtiyacının ortalama %3.7 oranında azaldığı, 2.trimesterde insülin ihtiyacının ortalama %18.2 arttığını, 3.trimesterde ise artışın en yüksek oranda gerçekleştiği (%22.9) gösterilmiştir. Gebelikte diyabetin yönetimindeki ana amaç, hipoglisemik atakların önlenmesidir, özellikle ilk trimesterde yoğun insülin tedavisi alan gebelerin % 19-44'ünde hipoglisemi bildirilmiştir. Hipoglisemiyi önlemenin yollarından biri kişiselleştirilmiş insülin dozu kullanmaktır. Aslında hastanın hipoglisemik atakları önlemek için ilk trimesterde insülin dozunu azaltılması gerekebilir. Bazı çalışmalar insan insülini yerine insülin analoglarının kullanılmasının diyabetli kadınlarda ciddi hipoglisemi riskini azaltabileceğini göstermektedir, Ek olarak, düşük glikoz değerleri için ayarlanmış alarmları olan gerçek zamanlı sürekli glukoz izleme (CGM), hipoglisemi farkındalığı olmayan hamile kadınlar için yararlı olabilir. Gebelik sırasında CGM kullanımının, aralıklı kan glukoz izlemesi ile fark edilemeyen hiperglisemi ve nokturnal hipoglisemiyi tespit etmeye yardımcı olabilir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği Tip 1 DM'li tüm gebe hastalar için CGM'nin kullanılmasını tavsiye etmektedir.

Total insülin ihtiyacı gebeler arasında çok fazla değişkenlik göstermekle birlikte Tip 1 diyabetli gebelerde ortalama total insülin ihtiyacının ilk trimesterde 0.7 ünite/kg olduğu, 13-28.haftalar arasında 0.8 ünite/kg'a yükselebileceği, 29-34.haftalar arasında 0.9 ünite/kg ve 35.haftadan itibaren doğuma kadar 1 ünite/kg olabileceği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda gebelikte belirli

3-1 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

dönemlerde insülin ihtiyacının normal şartlarda azalabildiğinin gösterilmesine rağmen, diyabetik gebelerde insülin ihtiyacı azalıyorsa yine de dikkatli olunmalıdır çünkü bu durum plasental yetmezliğin bir göstergesi olabilir, bu durumu destekleyen bir çalışmada insülin ihtiyacının %15'den fazla düşmesinin, plasental disfonksiyonla ilişkili yan etkileri 4 kat daha fazla arttırdığı, preeklamsi riskini ise 6 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Glikoz seviyeleri, uzun etkili (bazal) insülin analogları ve hızlı etkili (bolus) insülin analoglarının uygulanmasıyla kontrol edilir. Hastalara, yemeklerden önce ve yatmadan önce verilen dört ve hatta yediye kadar insülin enjeksiyonu içeren çoklu doz enjeksiyon rejimi (MDİ) verilir.

Hızlı etkili insülin uygulamasının amacı, PPG kontrolünü sağlamaktır. Postprandiyal glukoz kontrolünü sağlamada regüler insan insülini B kategorisinde kullanılabilir. İnsan insülini ile karşılaştırıldığında, bolus analog insülinler daha hızlı bir başlangıç ve daha kısa etki süresine sahiptir, bu da postprandiyal hipergliseminin daha etkin bir şekilde azalmasına ve hipoglisemik olaylardan kaçınmaya neden olur. İki hızlı etkili insülin analogu, lispro ve aspart, normal insan insülinine benzer fetal, perinatal ve maternal sonuçları gösteren raporlara dayanarak şu anda gebelik riski kategorisi B olarak sınıflandırılmaktadır. Lispro ve aspart, glukoz kontrolü sağlamada normal insan insülini kadar etkilidir. Glulisine, genel diyabetik popülasyonda kullanılabilen bir başka hızlı etkili insülin analogudur. Ancak hamilelikte güvenliğine yönelik kontrollü bir çalışma yoktur ve Tip 1 DM'li gebe kadınlar için glulisin önerilmemektedir.

Öğünler arasında glisemik kontrolün sürdürülmesi için bazal insülin gereklidir. Yakın zamana kadar, orta etkili bir insülin olan NPH, gebe Tip 1 DM'li hastalarda bazal tedavi olarak onaylanan tek insülini. Bununla birlikte, NPH kullanımı enjeksiyondan 4-8 saat sonra pik yaptığı için öğünler arasında ve geceleri hipoglisemik olay riskinde artışa neden olmakta, gün içi değişkenliği de yüksektir. Detemir, klinik olarak belli dozlarda 24 saate yaklaşan NPH'den daha uzun etki süresine sahip daha düz bir etki profili göstermektedir. Detemir bazal insülinler arasında en düşük

grup içi değişkenliğe sahiptir (% 27). Tip 1 DM'li gebe kadınların açısından önemli bir ilerleme, 2012 yılında detemirin gebelik riski kategorisi B olarak sınıflandırılmasıdır. insülin detemir'in plasental geçişi yoktur. insülin glarjin hali hazırda gebelik riski kategorisi C olarak sınıflandırılmaktadır ve gebe kadınlarda kullanılması onaylanmamıştır. Premiksler gebe Tip 1 DM hastalarının tedavisi için kullanışlı değildir, çünkü önceden karıştırılmış formülasyonlar gebeliğin farklı dönemlerinde gerekli doz esnekliğini sağlayamaz.

Insulin tedavisi uygulama yöntemini olarak insülin pompası aracılığıyla CSII tedavisi de yapabilir. Daha önce insülin pompası kullanan, iyi bir glisemik profili olan tip 1 diyabetiklerde gebelik oluştuğunda insülin ihtiyaçlarında neredeyse 3 kata varan bir artış izlenmektedir. Bu hastalarda bazal insülin ihtiyacı da artmakla birlikte en fazla artış bolus insülin ihtiyacında izlenmektedir, gebelik öncesi bolus insülin ihtiyacı total dozun yaklaşık %50'si iken gebeliğin 36.haftasında total dozun %75'ine kadar çıkabilmektedir. Dolayısıyla insülin pompası kullanan hastalarda gebelik oluştuğunda insülin dozlarında daha kısa aralıklarla düzenlenmesine ihtiyaç vardır. Tip 1 DM'li gebelerde insülin pompalarının MDI'ye karşı etkinliğini değerlendirmek için birçok gözlemsel çalışma yapılmıştır. CSII grubunda daha az hipoglisemik ve hiperglisemik atak olmasına rağmen maternal, fetal ve perinatal sonuçlarda farklılık saptanmamıştır. Ayrıca eğitimsiz ve tedavisine özen göstermeyen hastalarda hipoglisemi ya da hiperglisemi veya DKA gibi riskler mevcuttur. Ancak günlük glukoz değişkenliği fazla olan 'Brittle seyirli' diyabetliler ile prekonsepsiyon döneminde glukoz regülasyonu SCII ile sağlanmış hastaların, gebelikte de aynı tedaviyi sürdürmeleri önerilir. Gebelik süresince ketozisden kaçınılmalıdır.

İyi glisemik kontrollü diyabetik gebelerde doğum güvenli bir şekilde 39. haftaya veya terme kadar ertelenebilir. Doğumun şekli konusunda tartışmalar mevcutsa da diyabetik gebelerin normal, spontan doğumla doğurtulması önerilmektedir

Doğum esnasında Tip 1 DM'li annelerin kan şekeri yüksekliği neonatal hipoglisemiye yol açmaktadır, kan şekeri seviyesinin bu sırada 72-126 mg/dl arasında tutulmasının neonatal hipoglisemi

3-1 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

riskini azaltmasının yanı sıra, doğum asfiksisi riskini de azalttığı bildirilmektedir. Doğum sırasında maternal glisemi sıklıkla regüler insülinin kullanıldığı infüzyon ile kontrol edilebilir, kan şekeri değerinin 110 mg/dl altında tutulacak şekilde saatlik kan şekeri ölçümlerine göre insülin dozu titre edilmelidir. Doğum travayının uzun süreceği öngörülürse anne adayının enerji kaybı glukoz infüzyonu ile sağlanmalıdır

Doğum sonrası insülin ihtiyacı azaldığı için bazal ve bolus dozların üçte bir yada ikide bir oranında azaltılması önerilmektedir. İnsülin pompası kullanan hastalarda ise bazal dozların benzer şekilde %50 azaltılması önerilmektedir.

Sonuç olarak: Tip 1 DM'li gebede hipoglisemi riskini en aza indirirken normal kan glikoz seviyelerine yakın glukoz profili elde edilmelidir. Gelişmiş güvenlik ve etkinlik profillerine sahip insülin analogları normogliseminin elde edilmesini kolaylaştırmaktadır. Normoglisemi MDİ veya insülin pompası aracılığıyla sağlanabilir.

Özet

- Tip 1 diyabetik kadınlar planlı olarak gebe kalmalıdır
- Maternal ve fetal riskleri en aza indirmek için gebelik öncesinde iyi glisemik kontrol sağlanmalıdır
- Optimal HbA1C \leq %6.5 olmalıdır; eğer hipoglisemi riski yüksek değilse ve hasta bilinçli ise HbA1C hedefi %6 olabilir.
- Glisemik hedefler: Açlık ve öğün öncesi kan şekeri <95 mg/dl, tokluk 1.saat < 140 mg/dl, tokluk 2.saat <120 mg/dl, HgA1c %6 -6.5 olmalıdır.
- Çoklu doz insülin tedavisi veya SCII tedavisi uygulanmalıdır
- Gebelikte regüler insülin, NPH, insülin lispro, insülin aspart ve detemir kullanılır (risk kategorisi B)

GESTASYONEL DİYABETTE İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş: Gebelikte diyabet, pregestasyonel diyabet (PGDM) ve gestasyonel diyabet (GDM) olarak ikiye ayrılır. PGDM, gebelik öncesinde de var olan tip 1 ve tip 2 diyabet olgularını içerir ve gebelikte % 0.5- 1 oranında görülmektedir. GDM ise gebelik öncesinde aşikar diyabeti olmayan ilk kez gebelikte, özellikle 2. veya 3. trimesterde, ortaya çıkan ve gebelik süresince devam eden KH intoleransını tanımlar. Gebelikte karşılaştığımız diyabet olgularının büyük bir kısmı GDM olgularıdır (%90) ve bu olguların yaklaşık olarak %15-20'si gebelik esnasında insülin tedavisine ihtiyaç gösterir.

GDM tanısı konan hastalara, öncelikle tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz önerilir. Hastalardan kan glukozlarını takip etmeleri istenir. İdeal olan evde kendi kendine kan glukoz ölçümü yapması (açlık-öğün öncesi ve postprandiyal tercihen birinci saat) önerilir.

GDM glisemik hedefler ve insülin tedavisi: Kılavuzlarda, GDM tedavisinde glisemi hedefi:

Açlık KŞ	≤ 95 mg/dl
Tokluk 1. Saat KŞ	≤ 140 mg/dl
Tokluk 2. saat KŞ	≤ 120 mg/dl olarak belirlenmiştir.

Genellikle iki hafta yaşam tarzı yönetimi (tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite) ile takip edildikten sonra glisemik hedeflere ulaşılamayanlarda, insülin tedavisi başlanmalıdır. APG > 105 mg/dl veya ilk hafta içinde kan şekeri ölçümlerinin %50'si hedef değerlerin üzerindeyse ilk hafta bitiminde de insülin tedavisine geçilebilir. Gebelikte insülin tedavisi, diyet ve egzersizle kan şekeri kontrol edilemeyen olgularda halen dünyanın pek çok ülkesinde standart farmakolojik tedavidir. Gebelikte bazı OAD'lerin kullanılabilceğini belirten çalışmalar mevcut olmakla beraber, bu ilaçların plasentadan geçebilmesi ve uzun süreli güvenilirlik çalışmalarının bulunmaması nedeniyle kullanılmaları tavsiye edilmemektedir.

Kılavuzlarda bazal insülin olarak detemir ya da NPH; bolus insülin olarak da regüler insülin veya hızlı etkili analog insülinler (lispro,

3-1 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

aspart) kullanılması önerilmektedir (gebelik için B kategorisinde). Yeterli kanıtlar olmadığı için glargin ve glulisin'in (C kategorisi) gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

İnsülin tedavisine geçiş dozları:

- APG düzeyi >105 mg/dl ise, gece NPH/levemir insulin $0.1-0.15$ Ü/kg,
- PPG düzeyleri >140 mg/dl ise, yemek öncesi kısa etkili regüler/ analog insulin (kahvaltıda 1.5 Ü/10 gram KH, öğle ve akşam 1 U/10 g KH için),
- APG ve PPG düzeyleri birlikte yüksek ise, çoklu (bazal-bolus) insulin tedavisi başlanır.

Bazal-bolus insulin tedavisinde insulin dozu hesaplama:

- Günlük hesaplanan toplam dozun ($0.1-0.5$ Ü/kg) % 50'si bazal insulin, geri kalan % 50'si bolus insülin, yemek öncesi dağıtılarak başlanmalı ve dozlar APG ve 1. saat PPG ölçümüne göre ayarlanmalıdır.

Takip ve doğum: GDM'li anne bebeklerinde diğer bebeklere oranla abdominal yağ dokusu artmaktadır. Fetal karın çevresi ölçümü fetal gelişimi gösteren önemli bir parametredir. Diyabet tedavisinde en önemli hedeflerden biri, fetal makrozomiye engellemek olduğu için ultrasonografi ile fetal gelişim değerlendirerek makrozomi için yüksek riskli hastaların tespit edilmesi ve tedavinin riske göre planlanması gündeme gelmiştir. Fetal makrozomi ve polihidramniyos gelişip gelişmediğini tespit edebilmek için 28, 32. ve 36. haftalarda ultrasonografi ile fetal büyüme ve amniyotik sıvı miktarı kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

İnsülin kullanan GDM olgularında doğum sırasında izlenecek yol PGDM ile benzerdir. Eğer elektif olarak sezaryen ile doğum gerçekleşecekse sabah ilk olgu olarak alınmasına özen gösterilmeli, plasenta ayrıldıktan sonra ciddi hipoglisemi riskinin olabileceği akılda tutulmalıdır. Doğum sonrası insülinsiz takip edilmeli, gebe emzirmek için teşvik edilmeli ve takipte kan şekeri yüksek olup kalıcı diyabet gelişmedikçe tekrar insülin verilmemelidir.

Postpartum takip: GDM vakalarında, postpartum dönemde, kalıcı diyabet ve prediyabet tanısı için, 4-12. haftalarda 75 gr OGTT ile tarama yapılmalıdır. Bu kadınlarda gelecekte tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir. GDM öyküsü olan kadınlarda 1-3 yılda bir diyabet taraması yapılması tavsiye edilmektedir. Daha önce GDM tanısı almış kadınlar tekrar gebelik planladıklarında GDM yönünden değerlendirilmeleri gereklidir.

Özet:

- Gestasonel diyabetik gebelerde glisemik hedef değerler açlıkta <95 mg/dl, 1 saat toklukta < 140 mg/dl, 2. saat toklukta < 120 mg/dl olarak belirlenmiştir.
- Gestasyonel Diyabeti olan gebeler diyet ve egzersiz tedavisi ile hedef glisemik değerlere ulaşamıyorsa insülin tedavisi verilmelidir.

CERRAHİ ÖNCESİ VE SONRASI İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş: Diyabetli hastalarda eşlik eden sağlık sorunları ve komplikasyonlar nedeniyle, nondiyabetiklere kıyasla daha sıklıkla cerrahi işlem yapılması gerekir. Bu süreçte tedaviyi yönetirken ana hedefler; hastayı operasyon stresi ile gelişebilecek hiperglisemi (ve olası ketoasidozdan) korumak, hipoglisemiyi önlemek ve perioperatif dönemde görülebilecek enfeksiyon, miyokard infarktüsü gibi sorunlara ilişkin riskleri azaltmaktır. Bu amaçla, elektif cerrahi planlanan hastalarda yeterli glisemik kontrol sağlanması gerekir. Yeterli glisemik kontrol, hipoglisemiye neden olmadan kan şekerini 180-200 mg/dl düzeyinin altında tutmak olarak ifade edilebilir.

Kan şekeri kontrolü iyi olan, kısa süreli-minör cerrahi olgusunda tedavi değişikliği gerekmez. Ancak, hasta OAD kullanıyorsa ve kan şekeri regüle değilse (HbA1c >%9 veya APG >180 mg/dl) ya da majör cerrahi işlem planlanıyorsa, ameliyattan en az 1-2 gün önce insülin tedavisine geçilmelidir. Kan şekeri >250 mg/dl ve/veya metabolik dekompanseasyon olan hastada (ketoasidoz,

3-2 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

hiperozmolar nonketotik durum gibi) ameliyat durum düzeltilene dek ertelenmelidir.

İnsülin tedavisine geçiş ve dozlama: İnsülin tedavisinin yönetiminde diyabetin tipi, varsa daha önceki tedavide kullanılan insülin miktarı, mevcut glisemik kontrol durumu, nefropati olup olmadığı dikkate alınmalıdır. Renal transplantasyon gibi başta kortikosteroidler olmak üzere glisemik kontrolü etkileyebilecek ilaçların kullanımında, koroner by-pass gibi uzun süreli majör cerrahi işlemler esnasında, eşlik eden enfeksiyon varlığında hastanın insülin ihtiyacı birkaç kat artabilir. Uzun etkili sülfonilüre tedavisinden insüline geçilmişse ilacın etkisinin devam edeceği süre dikkate alınarak tedavi düzenlemesi yapılmalıdır, aksi takdirde hipoglisemi riski artar.

İnsülin tedavisi alan hastalardaki öneriler şöyle özetlenebilir:

Atlanacak öğün sayısının birden fazla olmadığı, minör cerrahi uygulama planlanan kısa süreli açlık durumlarında mevcut insülin dozlarında bazı değişiklikler yapılması yeterlidir;

- Tek doz uzun etkili insülin kullananlarda kan şekeri regüle ise bir gece önceki insülin dozu %20-25 azaltılarak uygulanır. NPH insülin kullananlarda bu azaltma %50 gibi daha belirgin düzeyde olmalıdır.
- Günde iki kez karışım insülin kullananlarda sabah dozu yarıya indirilir, yeterli gıda alımı varsa akşam dozu değiştirilmez. Bu hastaların tedavisini operasyon günü uzun etkili insülinle değiştirerek kısa etkili insülini bertaraf etmek de uygun bir seçenek olabilir.
- Sık aralıklı insülin kullananlarda ameliyat sabah ise sabah ve öğle kısa etkili insülin dozu atlanır, bazal insülin değiştirilmez. Ameliyat öğleden sonra ise ve hasta kahvaltı yapacaksa rutin kısa etkili insülin dozu yapılır, öğle saatindeki insülin dozu atlanır.

Atlanacak öğün sayısının birden fazla olduğu, daha uzun süreli açlık durumlarında operasyon sabahından itibaren izleyip, kan şekeri düzeyine göre (genellikle >180 mg/dl bulunduğu) 4-6 saat aralıklarla kısa veya hızlı etkili s.c insülin verilmesi

birçok hastada yeterli çözüm sağlar. Kan şekeri yeterince regüle olmayan, labil seyirli tip 1 diyabetik veya kritik hastalarda, operasyonun çok uzun ve komplike olduğu durumlarda, iv insülin infüzyonu tercih edilmelidir. Bu durumda, içine insülin konulmuş dekstroz [GİK (Glukoz-insülin-potasyum)] infüzyonu ya da ayrı yol tekniklerinden biri tercih edilebilir. Takip esnasında kan şekeri operasyon süresince ve erken postoperatif dönemde 1-2 saat ara ile ölçülmelidir. Bu ölçümlerin parmak ucu kan şekeri ölçüm cihazı yerine venöz kanda yapılması daha güvenilirdir. GİK sıvısı 500 ml %5 dekstroz içine 10 ü kristalize (regüler) insülin ve 10 mmol KCl konularak hazırlanır. Volüm yüklenmesi riski varsa %10 dekstroz ve 20 ü insülinle daha konsantre sıvı hazırlanabilir. Tablo 1'de GİK infüzyon protokolü verilmiştir.

Güvenilir infüzyon setlerinin yaygınlaşmasıyla ayrı yol tekniği daha çok kullanılır hale gelmiştir. Bu yönteme ait bir örnek Tablo 2'de verilmiştir. İnsülin içeren sıvı 150 ml %0.9 NaCl içine 30 ü kristalize insülin konularak hazırlanır. Böylece 1 ml'de 0.5 ü insülin içeren bir sıvı elde edilir ve tablodaki gibi uygulanır. Kan şekeri düzeyini 100'e bölüp çıkan rakam kadar saatlik infüzyon hızı ayarlamak da bir yöntem olabilir (örneğin 200 mg/dl kan şekeri düzeyi için 2 ü/saat). Ayrı yol tekniğinde bir taraftan da %5 dekstroza kalori desteği verilmektedir. Bu şekilde kabaca saatte 5-10 gr glukoz sağlanır. Hipoglisemiye meyil varsa mevcut doz 0.5 ü/saat azaltılarak gönderilir. Ancak, hastanın insülin duyarlılığı, vücut ağırlığı, eşlik eden sağlık sorunları, ilaçlar gibi bir çok faktör insülin ihtiyacını değiştireceğinden sadece kan şekeri seviyesini baz alarak oluşturulan bu şemalarda yeterli sonuç alınamayabilir, vakaya göre uygun modifikasyon yapmak gerekir. Dolayısı ile her hekim ve/veya merkez kendi pratiğini oluşturarak hastayı izler.

İnsülin içeren serum bitmediyse 4-6 saatte bir yenilenmelidir. Takipte elektrolit kontrolü yapılması ve gereğinde replasmanı önemlidir.

3-2 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

Tablo 1: GİK infüzyon protokolü

Kan glukozu (mg/dl)	İnfüzyon hızı (ml/st)
<80	İnfüzyona 2 saat ara verilir.
80-119	60
120-179	80
180-219	100
220-279	120
≥ 280	140

Tablo 2: Perioperatif ayrı yol insülin ve glukoz infüzyon protokolü

Kan glukozu mg/dl	İnsülin İnfüzyonu		%5 Dekstroz ml/st
	ml/st	IU/st	
<70	1.0	0.5	150
71-100	2.0	1.0	125
101-150	3.0	1.5	100
151-200	4.0	2.0	75
201-250	6.0	3.0	50
251-300	8.0	4.0	0
>300	12.0	6.0	0

Pompa kullanan hastalarda ameliyat süresi 2 saatten az ise gereğinde küçük boluslar verilerek uygulama devam ettirilebilir. Ancak, bunun için gerek hastanın gerekse ameliyat ekibinin cihazın yönetimine hakim olması gerekir. Ameliyat esnasında veya sonrasında ortamda cihaza zarar gelebilecek olması, pompada teknik bir sorun nedeni ile insülin akışı sağlanamazsa özellikle tip 1 diyabette hızla metabolik dekompanseasyon riski gibi nedenlerle bu hastaların perioperatif dönemde sık aralıklı insülinle izlenmesi tercih edilir.

Postoperatif dönemde hasta yeterli beslenmeye geçtiğinde eşlik eden sorun da yoksa eski tedavisine dönebilir. Yatışın devam etmesi gerekiyorsa ve kan şekeri regülasyonunun eski tedavi ile sağlanamayacağı öngörülüyorsa infüzyon kesilip sık aralıklı insülinle takibe devam edilir. Bu geçiş için öğün zamanı beklenmeli, sc insülin uygulanmalı ve bu insülinin etkisi başlayana dek 1-2 saat infüzyon sürdürülmelidir.

Özet

- Kısa süreli-minör cerrahide, Tek doz uzun etkili insülin kullananlarda kan şekeri regüle ise bir gece önceki insülin dozu %20-25 azaltılarak uygulanır.
- Kısa süreli-minör cerrahide, Günde iki kez karışım insülin kullananlarda sabah dozu yarıya indirilir, yeterli gıda alımı varsa akşam dozu değiştirilmez. Bu hastaların tedavisini operasyon günü uzun etkili insülinle değiştirerek kısa etkili insülini bertaraf etmek de uygun bir seçenek olabilir.
- Kısa süreli-minör cerrahide, Sık aralıklı insülin kullananlarda ameliyat sabah ise sabah ve öğlen kısa etkili insülin dozu atlanır, bazal insülin değiştirilmez. Ameliyat öğleden sonra ise ve hasta kahvaltı yapacaksa rutin kısa etkili insülin dozu yapılır, öğle saatindeki insülin dozu atlanır
- Kan şekeri yeterince regüle olmayan, labil seyirli tip 1 diyabetik veya kritik hastalarda, operasyonun çok uzun ve komplike olduğu durumlarda, iv insülin infüzyonu tercih edilmelidir. Bu durumda GİK infüzyonu ya da ayrı yol tekniklerinden biri tercih edilebilir.

BÖBREK VE KARACİĞER YETMEZLİKLİ HASTADA İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş:Böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi durumlar; diyabetli hastada endojen glukoz üretimi, glukozun ortamdan uzaklaştırılması, insülin dahil kullanılan ilaçların metabolize edilmesi ve glukozun hücrelerce kullanımında değişikliklere yol açarak diyabet tedavisini zorlaştırabilmektedir. İleri düzey böbrek veya karaciğer yetmezlikli diyabetik hastalarda insülin seçkin diyabet tedavi yöntemidir.

Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda İnsülin Tedavisi

Böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile birlikte hem insülin direnci hem de insülin yıkımında azalma meydana gelir. Bu nedenle KBH olan diyabetik bireylerin insülin ihtiyacı böbrek hastalığının evresi, hastanın diyalize girip girmemesi, periton diyalizatında bulunan glukoz miktarı gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Aynı zamanda üremik toksinler nedeni ile gelişebilen anoreksi, üremik toksinlerin glukoz metabolizması üzerine olan olumsuz etkileri ve varsa ek olarak kullanılan OAD ilaçların azalmış klirensi de insülin ihtiyacının belirlenmesinde zorluk yaratabilir.

Hedef glisemik değerler: KBH olan diyabetik bireylerde tedavi hedefi olarak HbA1c düzeylerinin hedef aralıkta olması önerilir. Fakat HbA1c test ölçümlerinin; kullanılan bazı metodlarda analitik interferans gösterebilmesi, eritrosit yaşam süresindeki değişim, eritropoetin kullanımı ya da metabolik asidoz nedeni ile hatalı sonuç verebileceği akılda tutulmalıdır. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen HbA1c düzeyinin %7'nin altında tutulmaya çalışılması makul bir hedef olarak belirlenebilir. Diyalize giren diyabetik bireylerde ise hipoglisemi riski ve eşlik eden vasküler komorbiditeler de göz önüne alınarak bu hedef esnetilebilir (<8%).

İnsülin tedavisinin düzenlenmesi: KBH olan diyalize girmeyen hastalarda insülin tedavisi hastalardaki insülin direnci düzeyi ve insülin yıkımındaki azalma arasındaki dengeye göre her hastada değişkenlik gösterebilmektedir. Bunlara rağmen insülin tedavisi başlanacak diyalize girmeyen, Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)>50 mL/dk olan kronik böbrek hastalarına, böbrek hastalığı olmayan diyabetiklere benzer şekilde hesaplanan dozlarda tedavi başlanabilir. GFH 10 ila 50 mL/dk arasında ise hesaplanan dozun %75'i, GFH<10 mL/dk ise %50'si olacak şekilde tedavi başlanabilir.

Hemodiyalize giren hastalarda da hesaplanan dozun %50'si ile başlamak makul olabilir. Fakat çoğu hastada bu önerilen dozlar yetersiz kalmakta ve kapiller kan glukoz ölçümlerine göre titre edilmek gerekebilmektedir.

Diyalize girsin ya da girmesin KBH'ya ek hastalığı olan bireylerde hangi insülin çeşidinin ya da hangi insülin rejiminin kullanılacağı

konusu tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar insan insülinlerini tercih ederken, bir kısım ise analog insülinleri tercih etmektedir. İnsülin rejimleri açısından da iki doz orta etkili insülinde bazal-bolus tedaviye kadar değişen rejimler kullanılabilir. Genel insülin kullanım prensiplerine göre geçerli olan prensipler bu hasta grubunda da geçerli olup hastaya özel bir tedavi şeması belirlenmelidir.

Periton diyalizi tedavisi uygulanan hastalarda insülin s.c verilebildiği gibi intraperitoneal olarak da verilebilir. İntraperitoneal insülin tedavisi kullanıldığında günlük insülin ihtiyacı s.c kullanıma göre daha fazla olacaktır. Ayrıca intraperitoneal insülin kullanımı; enjeksiyonlar esnasında bakteriyel kontaminasyon riski, peritoneal fibroplastik proliferasyon riski, peritoneal geçirgenliğin değişmesine bağlı insülin dozunun az ya da fazla gelmesi gibi olası sorunlar nedeni ile kısıtlı hasta grubunda kullanılmaktadır.

Hepatik Yetmezliği Olan Hastalarda İnsülin Tedavisi

Hepatik yetmezliği olan diyabetik hastaların yaklaşık %60'ı insülin ihtiyaç duyar. Hepatik yetmezliğin derecesi ya da hepatik yetmezliğin altında yatan nedene göre insülin gereksinimi değişmektedir. Kompense evredeki hepatik yetmezlikte insülin direnci ön planda olup insülin ihtiyacı yüksektir ve glisemik dalgalanmaları daha fazla olur. Dekompense evredeki siroz hastalarında ise hepatik insülin yıkımı da azalmakta, hepatik düzeydeki insülin direnci kısmen düzelmekte; dolayısı ile insülin ihtiyaçları azalabilmektedir. Ayrıca karaciğer içi glukojen depolarının azalmış olması nedeniyle tehlikeli hipoglisemiler yaşama ihtimalleri her zaman akılda tutulmalıdır. Bu nedenle özellikle dekompanse evre sirozu olan hastalara ilk kez insülin tedavisi başlanması düşünülüyorsa hesaplanan dozdan daha düşük dozlarda tedaviye başlanmalı ve hastalar hipoglisemi açısından yakın takip edilmelidirler. İnsülin karaciğer yetmezliğinin her evresinde kullanılabilir ve hepatotoksik etkisi yoktur.

İnsülin tedavisinin belirlenmesi: Kompense karaciğer yetmezliği olan hastalarda insülin direnci ön planda olduğu için insülin ihtiyacının artabileceği, buna karşın dekompanse karaciğer yetmezlikli olgularda insülinin hepatik metabolizması yavaşladığı ve endojen glukoz üretimi azaldığı için insülin ihtiyacının azalabileceği

3-3 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

ve ağır hipoglisemi riskinin artabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu hastalarda varis kanamalarını önleme amaçlı beta bloker kullanımı sık olduğu için hipoglisemi klinik bulgularını maskeleyebilirler. Bu nedenle riskin çok yüksek olduğu düşünülen hastalarda insülin tedavisine hastaneye yatırılarak başlanması daha uygun olabilir. Hipoglisemi riski nedeniyle postprandiyal glisemi kontrolünde hızlı etkili analog insülinler, regüler insüline tercih edilmelidir. Bu hasta grubunda iştahsızlık, bulantı ve kusma sık olabileceğinden ilgili dozu hastanın yemeğini tükettiği görüldükten hemen sonra uygulamak daha uygun olabilir.

Özet

- Böbrek ve karaciğer yetmezliği diyabet tedavisini zorlaştırabilmektedir.
- İleri düzey böbrek veya karaciğer yetmezlikli diyabetik hastalarda insülin seçkin diyabet tedavi yöntemidir
- Kronik böbrek yetmezliğinde HbA1c < %7'nin altında, diyalize giren diyabetik bireylerde < 8% hedef alınabilir
- GFH > 50 mL/dk böbrek hastalığı olmayan diyabetiklere benzer şekilde insülin dozu hesaplanır, GFH: 10 - 50 mL/dk hesaplanan dozun %75'i, GFH < 10 mL/dk ise %50'si olacak şekilde tedavi başlanabilir
- Hemodiyalize giren hastalarda da hesaplanan insülin dozunun %50'si ile başlamak uygun olabilir.
- Kompanse karaciğer yetmezliğinde insülin direnci ön planda olduğu için insülin ihtiyacının artabilir. dekompanse karaciğer yetmezlikli insülin ihtiyacı azalabilir.

GLUKOKORTİKÖİD KULLANIMI VE İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş: Glukokortikoidler (GK); otoimmün, pulmoner, gastrointestinal, neoplastik pek çok hastalığın seyrinde ve organ nakli sonrası yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Glukokortikoidlerle kronik tedavinin önemli ve sık gözlenen komplikasyonlarından birisi glukoz metabolizma bozukluğu gelişimidir. Bu nedenle GK tedavisi başlanan hastaların glukoz metabolizma bozukluğu gelişimi açısından glisemik takibinin yapılması önerilmektedir. Glukokortikoid ilişkili hipergliseminin tedavisinde insülin tedavisi şart olmamakla birlikte, özellikle yüksek doz kronik GK tedavisi almakta olan hastalarda hiperglisemiye kontrol edebilmek için sıklıkla insülin tedavisine ihtiyaç olmaktadır.

Glukokortikoid ilişkili diyabetin patogenezi: Hem insülin direnci hem de insülin sekresyon bozukluğu GK ilişkili diyabetin patogenezinde rol oynamaktadır. Glukokortikoidler pankreas β hücresi üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak glukozun uptake ve metabolizmasını bozarlar. Glukoz metabolizmasının bozulmasını beta hücre disfonksiyonu takip eder. Ek olarak GK'ler GLP-1'in insülinotropik etkisini azaltır, pankreas dışında karaciğer, iskelet kası ve adipoz dokuda da postreseptör seviyede defekte neden olarak anti-insülinerjik etki gösterirler. İskelet kasında glikojen sentezini bozup, proteoliz ve lipolizi, karaciğerde glukoneogenezi arttırmaları. Glukokortikoid etkisi ile viseral yağlanmanın artışı da metabolik sendrom gelişimine ve insülin direncinin şiddetlenmesine yol açar.

Glukokortikoid kullanan hastanın glisemik izlem ve tedavisi

Glukokortikoidler hastanın yaşına, komorbid hastalıklarına, genetik yatkınlığına, yaşam tarzına, kullanılan GK dozuna ve süreye bağlı olarak değişmekle birlikte önemli bir kısım hastada diyabet gelişimine neden olurlar. Glukokortikoidlerin metabolik etkilerinin önemli bir kısmı postprandiyal olarak gerçekleşir. Bu nedenle GK ilişkili hipergliseminin tanı ve takibinde açlık kan glukozunu kullanmak yanıltıcı olabilir çünkü hastaların yaklaşık yarısında açlık kan glukozu normal bulunmuştur. Tanıda altın standart oral glukoz tolerans testi olup HbA1c'de kullanılabilir.

3-4 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

Glukokortikoid başlanan hastalarda mümkün olduğunca GK dozu minimum efektif dozda tutulmaya çalışmalıdır. Hastalara mutlaka hipokalorik diyet ve egzersizden oluşan yaşam tarzı değişikliklerini uygulaması ve kan şekeri takibi yapması önerilmelidir. Glukokortikoid (sabah saatlerinde verilen) ilişkili hiperglisemi sabah saatlerinden çok akşamları ve daha çok postprandiyal gözlenir. Bu nedenle kan şekeri ölçümleri öğle tok, akşam aç ve akşam tok olarak yapılmalıdır.

Glukokortikoid kullanan hastalarda diyabet tedavisine ilişkin öneriler kanıta dayalı olmaktan çok uzman görüşüne dayanmaktadır. Hastanın klinik özelliklerine ve hipergliseminin düzeyine göre insülin dışı antidiyabetik ajanlar ve insülin tedavisi diyabet tedavisinde kullanılabilir. Glukokortikoid ilişkili ılımlı hiperglisemide önerilen ilk basamak tedavi insülin duyarlılığını arttıran metformin ve/veya postprandiyal insülin sekresyonunu uyaran ilaçlardır (sırasıyla DPP4-İ., GLP-1A, sülfonilüre ve glinidler).

GK kullanan hastalara steroid dozlarını nasıl azaltacakları ve insülin tedavisini nasıl düzenleyecekleri konusunda eğitim verilmeli, özellikle steroid dozlarını azalttıklarında hipoglisemiye maruz kalmamaları için uygulayacakları tedbirler anlatılmalıdır.

Glukokortikoid kullanan hastada insülin tedavisi

Hiperglisemi OAD'lerle kontrol altına alınamadığında ikinci basamak tedavi olarak başlanabilir. Akut durumlarda ya da ciddi hiperglisemi varlığında ise etkinin hızlı başlaması, kolay ve hızlı titrasyona imkan vermesi nedeniyle başlangıç tedavisi olarak insülin tedavisi önerilmektedir. Daha önceden insülin kullanan diyabetlilerde dozun yükseltilmesi (~%50) gerekir. Sabah steroid dozu alan hastalarda sabaha karşı hipoglisemiden korunmak için gece alınan bazal insülin dozu sabaha çekilebilir.

Glukokortikoid ilişkili hiperglisemide postprandiyal glisemi ön planda olduğundan kısa etkili insülinler ile başlanması, yeterli olmazsa bazal tedavisi eklenmesi önerilmektedir. Tedavide insan insülinleri ya da insülin analogları kullanılabilir. Retrospektif bir çalışmada hastanede yatan ve GK ilişkili hiperglisemisi olan hastalarda NPH ile glarjin insülin arasında glisemik kontrol ve hipoglisemi açısından fark bulunmamıştır. Bazal bolus tedavi esnekliği açısından tercih edilmektedir.

Kullanılacak günlük insülin dozu kullanılmakta olan GK dozuna bağlı olarak değişebilmektedir. Tip 2 diyabetten farklı olarak verilecek total günlük insülin dozunun %30'unun bazal insülin, %70'inin prandiyal insülin olarak ayarlanması önerilmektedir. İnsülin tedavisi bu hastalarda metformin ve/veya inkretin bazlı tedaviler ile kombine olarak da kullanılabilir.

Özet

- Glukokortikoid ilişkili ılımlı hiperglisemide metformin ve/veya postprandiyal insülin sekresyonunu uyaran ilaçlar kullanılabilir.
- Glukokortikoid ilişkili hiperglisemide postprandiyal glisemi ön planda olduğundan tedaviye kısa etkili insülinler ile başlanması, yeterli olmazsa bazal insülinin eklenmesi önerilir.
- Bazal bolus tedavi esnekliği açısından tercih edilmelidir.
- Tip 2 diyabetten farklı olarak, total günlük insülin dozunun %30'unun bazal insülin, %70'inin prandiyal insülin olarak ayarlanmalıdır.
- Daha önce insülin kullanan diyabetlilerde, insülin dozunu ~%50 oranında arttırmak gerekebilir.

TRANSPLANTASYON VE İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş: Solid organ transplantasyonlarını takiben posttransplant DM gelişimi sıktır. Posttransplant diyabet insidansı ve prevalansı yapılan solid organ transplantasyonuna, hastanın etnodemografik özelliklerine, kullanılan farklı tanı kriterlerine, kullanılan immünosüpresif ilaca ve dozuna bağlı olarak %2-53 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Postransplant diyabet transplant alıcılarında kardiyovasküler komplikasyonları ve infeksiyon nedeniyle hastaneye yatışları arttıran önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Patofizyolojisinde hem pankreas β -hücresi işlev bozukluğu hem de insülin direnci bulunmaktadır. Kalsineurin inhibitörleri (takrolimus ve siklosporin) ve steroidler gibi yaygın olarak kullanılan immünosüpresif ajanlar da posttransplant diyabet

3-5 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Posttransplant diyabeti olan hastaların pek çoğunun akut ve uzun dönem tedavisinde, insülin dışı antidiyabetik tedavilerin etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin veriler eksik olduğundan, insülin tedavisi tercih edilmektedir.

Posttransplant diyabetli hastanın glisemik izlem ve tedavisi

Hiperglisemi yönetimi nakil merkezleri arasında değişiklik göstermekte olup transplant sonrası erken dönemde glisemik izlem sıklığı ve kontrol hedefleri belirlenmemiştir. Bununla birlikte, böbrek nakli alıcılarında yapılan araştırmadan elde edilen veriler sıkı glisemik kontrolün artmış hipoglisemi riski ile ilişkili olduğunu ve standart kan şekeri kontrolüne kıyasla gelecekteki organ rejeksiyon riskini arttırabileceğini göstermektedir. Renal fonksiyonların insülin metabolizması üzerine etkileri nedeniyle renal transplant hastalarında ve değişen böbrek fonksiyonlarına sahip diğer organ transplant hastalarında yakın glisemik izleme ihtiyaç vardır. Transplant sonrası dönemde yoğun bakım ünitesindeki hastalar için kan şekerinin 140-180 mg/dL arasında tutulması önerilmektedir. Yoğun bakım dışı birimlerde izlenen hastalarda ise APG <140 mg/dL, rastgele kan şekerinin <180 mg/dL olması hedeflenmelidir.

Transplant hastalarında uzun dönem glisemik kontrol hedefleri belirlenirken diğer diyabet gruplarına benzer şekilde diyabet süresi, hipoglisemi riski, komorbiditeleri ve yaşam beklentisi göz önünde bulundurulmalıdır. Böbrek Hastalığı: Global Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) kılavuzları, böbrek nakli hastalarında renal fonksiyonlardaki bozulmaya bağlı artmış hipoglisemi riski ve kardiyak hastalık öyküsü nedeniyle HbA1c hedefini %7-7,5 olarak önermektedir. Ancak özellikle nakil sonrası ilk yılda glisemik değerlendirme için HbA1c ölçümü kan kaybı ve yüksek eritrosit döngüsü nedeniyle tek başına yeterli olmaz. Bu nedenle mutlaka hastalara evde kendi kendine glukoz izlemi yapması önerilmektedir.

Transplant sonrası erken dönemde postoperatif stres, ağrı ve kullanılmakta olan yüksek doz immünosüpresif ilaçlar (özellikle kortikosteroidler), nakil sonrası beslenme durumundaki değişiklikler, total parenteral beslenme veya enteral beslenme

kullanımı kan şekeri değerlerini ve insülin gereksinimini önemli ölçüde etkiler. Bu dönemde postoperatif hiperglisemiye yönetmek için insülin tedavisi önerilmektedir. Hastanede yatmakta olan transplant hastalarında insülin dışı antidiyabetik tedavi etkinlikte karşılaşılabilecek problemler ve yan etki profilleri nedeniyle önerilmez.

Posttransplant diyabeti olan hastaların pek çoğunun taburculuk sonrası ve uzun dönem tedavileri de insülin kullanımını gerektirecektir. Bir kısım hastada insülin ile kombine olarak veya tek başına insülin dışı antidiyabetik ilaçlar kullanılabilir. Ancak posttransplant diyabeti bulunan hastalarda insülin dışı tedavilerin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yapılan organ transplantasyonuna, kişisel özelliklere, renal fonksiyonlara ve eşlik eden komorbid hastalıklara göre değişmekle birlikte metformin, sülfonilüre ve glinidler ile DPP4-İ'leri, diğer insülin dışı antidiyabetik ajanlara kıyasla, daha güvenli kabul edilmektedir.

Posttransplant diyabetli hastada insülin tedavisi

Ameliyat sonrası erken dönemde yüksek ve değişken dozlarda insülin gereksinimi, farklı dozlarda immünsüpresif ajan kullanımı, ~~değişken böbrek fonksiyonları ve beslenme şekli nedeniyle insülin tedavisi için i.v yol tercih edilmelidir.~~ Transplant hastalarında i.v insülin infüzyonunun güvenli ve etkili olduğu, sık titrasyona imkan tanınması nedeniyle glisemik dalgalanmaları kontrol etmek açısından avantaj sağladığı gösterilmiştir. Hasta stabil duruma geldikten sonra s.c çoklu enjeksiyon rejimlerine geçilebilir. Verilecek s.c insülin dozunun hesaplanmasında hastanın kilosundan daha çok son 8-24 saatteki i.v insülin infüzyon dozu temel alınmalıdır. Bazal insülin olarak NPH, detemir veya glarjin insülin kullanılabilir. Postprandiyal kan glukoz ölçümlerine göre kısa etkili insülin tedavisi eklenmelidir. Bu dönemde bazal bolus insülin rejimleri tedavi esnekliğine olanak tanınması açısından daha uygundur. İnsülin analoglarının kullanımı normal fizyolojiye daha yakın etki-zaman profilleri ve düşük hipoglisemi riskleri nedeniyle tercih edilmelidir. Doz ayarı yapılırken hastaların yakın kan glukoz izlemi yapılmalı ve gereğinde insülin dozlarında düzeltmeye gidilmelidir.

Özet

- Posttransplant diyabeti olan hastaların pek çoğunun akut ve uzun dönem tedavisi insülin kullanımını gerektirir.
- Ameliyat sonrası erken dönemde insülin tedavisi için i.v yol tercih edilmelidir.
- Hasta stabil duruma geldikten sonra tedavi esnekliğine olanak tanınması açısından bazal bolus insülin rejimleri önerilmektedir.

AĞIR İNSÜLİN DİRENCİNDE TEDAVİ

Giriş: Ağır insülin direnci, günlük ≥ 2 ü/kg veya ≥ 200 ünite insülin kullanılmasına rağmen glisemik kontrol sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır. Bazı otörlere göre ise açlık insülin düzeyinin $>50-70$ mU/mL veya oral glukoz tolerans testine alınan pik insülin yanıtının >350 mU/mL olması ciddi insülin rezistansı olarak kabul edilmektedir.

Günde ≥ 3 ü/kg' dan fazla insülin ihtiyacı olması durumu ise çok ağır "ekstrem" insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. Bu hastaların çoğu obez değildir; beden kitle indeksleri <30 kg/m² ve hatta <25 kg/m² dir. Ağır insülin direncinin klinik bulguları altta yatan etyolojik sebebe bağlı olarak değişebilir.

Farklı insülin direnç tipleri tanımlanmıştır.

Tip A insülin direnci: Akantozis nigrikans, hirsutizm, oligoamenore ve infertilite gibi ovaryen hiperandrojenizme ait bulguların hakim olduğu, daha sıklıkla kadın cinsiyette ve zayıflarda görülen klinik tablodur. İnsülin reseptör gen mutasyonları nedeniyle insülinin etkisizliği söz konusudur.

Tip B insülin direnci: İnsülin reseptörüne karşı gelişen poliklonal otoantikörlerin (tipik olarak IgG) sebep olduğu bir klinik tablodur. Kadınlarda ve 4.-6. dekadlarda görülür. Bazı otoimmün sendromlar eşlik edebilir. Yaygın akantozis nigrikans, ciddi insülin direnci, daha az sıklıkla hiperandrojenemi ve hirsutizm ile prezente olurlar. Tip B insülin direncinin mortalitesi yüksektir. Bu hastalarda açlık insülin konsantrasyonu abartılı olarak yüksektir. Yüksek insülin/

C-Peptid oranı, düşük/normal trigliserid ve normal/artmış HDL-kolesterol düzeyi, adiponektin yüksekliği eşlik eden laboratuvar bulgularındandır.

Tip C insülin direnci: Tip A insülin direncine benzer olarak hirsutizm, oligoamenore gibi hiperandrojenizme ait bulgular ve akantozis nigrikans ile karakterizedir (HAIR-AN; hiperandrojenizm, insülin rezistansı, akantozis nigrikans). Bu grup, hastaların çoğunun obez olması ile tip A' dan ayrılır.

İlaçlar: Glukokortikoidler, niasin, proteaz inhibitörleri, atipik antipsikotikler, kalsinörin inhibitörleri, progesteron gibi pek çok ilaç insülin direncine neden olabilir.

Subkütan insülin direnci: İnsülinin s.c uygulanması ile de nadiren insülin direnci gelişebilir. Ağır s.c insülin direncinde tipik olarak insülin s.c uygulandığında duyarlılığı azalır, i.v uygulandığında ise etkilidir. Subkutan insülin direncinin patofizyolojisi iyi bilinmemekle beraber subkutan yağ dokuda insülinin degrade olabileceği bildirilmiştir. İmmün aracılıklı olabileceği gibi enzimatik aktivitenin artması da enjeksiyon bölgesinde insülinin hızlı degradasyonuna neden olabilir. İnsülinin difüzyonunun bozulması veya yağ dokuda insülinin sekestrasyonu da sorumlu tutulmuştur. En sık tip 1 diyabetli kadın hastalarda bildirilmiştir.

Endokrin sebepler: Akromegali, tirotoksikoz, insülinoma, Cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma gibi hiperinsülinemik durumlarda görülebilir.

Fonksiyonel sebepler: Puberte, ileri yaş, gebelik, stres faktörleri (cerrahi, travma, sepsis) KBH, kronik karaciğer hastalığı insülin direncine neden olabilir veya var olan direnci kötüleştirir.

Genetik hastalıklar: Lipodistrofiler, Alström sendromu, miyotonik distrofi, Werner sendromu ağır insülin direnci ile seyreden bazı genetik sendromlardır.

İnsülin klirensinde artış: Çok nadirdir. Dolaşımdaki insülinin hızlı klirens uğraması ile serum insülin konsantrasyonunun artmadığı düşünülmektedir.

3-6 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

İnsülin emiliminde bozulma: Yüksek miktarda insülin dozuna ihtiyaç duyulması ile daha büyük enjeksiyon volümüne ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da insülinin subkutan dokudan emiliminde gecikme ve azalmaya sebep olur. Bu durumda daha konsantre insülin preparatlarının (ör: U-500 insülin) kullanımı ile günlük gereken toplam insülin miktarı azalır.

Tedavi seçenekleri

Bir hastanın ağır insülin direnci olduğu kanaatine varmadan önce mutlaka uyum problemleri, hatalı enjeksiyon, soğuk zincirde saklanmamış insülin preparatının kullanılması gibi durumlar (psödoinsülin direnci) dışlanmalıdır.

İnsülin direnci olan hastada 3 hedef olmalıdır: 1) iyi glisemik kontrolü sağlamak 2) altta yatan etyolojiyi belirlemek, 3) etyolojiye yönelik tedavi planlamak. Ağır insülin direncinde glisemik kontrolü sağlamak için planlanan tedavi bireysel olmalı ve mümkünse altta yatan sebebe yönelik tedavi de planlanmalıdır. Yüksek doz insülin kullanımında kilo artışı ve hipoglisemi en önemli yan etkilerden olup dikkatle yönetilmelidir.

Metformin ilk tercih edilen ilaçlar arasında yer almaktadır. Ancak ağır insülin direnci hasta grubuna ait veriler yeterli değildir. Tolere edebilen hastalarda kullanımı total insülin dozunda azalmaya yol açması, kilo kontrolü üzerine olumlu etkileri açısından yararlı olabilir. Glitazonlar ile ağır insülin direnci hastalarında yapılmış çalışma yoktur. Ancak insülin duyarlılığını artırıcı etkileri göz önüne alınarak önerilmektedir.

Tip B insülin direncinde tedavi planlanırken amaç artmış olan katabolik durumun düzeltilmesi, olayın patogenezinde rol oynayan antikörlerin immunsupresif tedavi ile elimine edilmesidir. İlk aşamada glisemik kontrolün sağlanmasından ziyade hastalardaki katabolik durumun düzeltilmesi, ketoasidozun önlenmesi, var ise ketoasidozun düzeltilmesi hedeflenir. Tip B insülin direncinde insülin duyarlılığını artırmak üzere metformin, tiazolidinedionlar, steroid, siklofosamid, siklosporin A, azotioprin gibi immunmodulator ajanlardan faydalanılabilir. Plazmaferez ile antikörler uzaklaştırılabilir. Anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimab ile ilgili de destekleyici sonuçlar bildirilmiştir.

Ağır insülin direncinin tedavisinde konsantre insülin preperatlarının (U-200, U-300, U-500) kullanılması ilk tedavi seçeneklerinden biridir. U-500 insülin (500 ünite/mL), U-100 insüline (100 ünite/mL) göre beş kat daha konsantre bir reguler insülinidir. Hastanın günlük insülin ihtiyacı $>200-300$ ünite/gün ise U-500 insüline geçilmesi düşünülmelidir. Obez, immün-aracılıklı insülin direnci olan ve insülin reseptöründe genetik mutasyonu olanlarda kullanımı ile ilgili yayınlar vardır. 100 ünite insülin yapıldığında U-500 insülin ile U-100 insüline göre daha az volümde (sırası ile 0,2 mL ve 1 mL) bir enjeksiyon yapılmakta, bu da insülinin emiliminde artış sağlamaktadır. Ayrıca enjeksiyonun daha az ağrılı olması ile de tedaviye uyumun arttığı düşünülmektedir. U-500 insülin hem bazal hem de bolus insülin olarak kullanılabilir. U-500 insülin ile yapılan çalışmalarda HbA1c' de ortalama %2 azalma bildirilmiştir. Günlük total insülin dozu ile ilgili bilgiler çelişkili olmakla beraber 300 üniteden daha fazla insülin ihtiyacı olan hastalarda başlangıç dozu günde 2 kez 100 ünite şeklindedir. Etkisi U-100 regüler insülin ile benzer zamanda ortaya çıktığı için öğünlerden 30 dak. önce uygulanması önerilir. U-500 insülin uygulamasında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta U-100 insülin kalemleri ile yapılmaması gerektiğidir. U-500 insülin için özel hazırlanan insülin şırıngaları ve U-500 hazır kalemler üretilmiş olup, henüz ülkemizde yoktur. Temin edilemez ise tuberkulin iğnesi kullanılabilir. Tuberkülün iğnesi ile her 0,1 mL insülinde 50 ünite insülin olduğu unutulmamalıdır. Daha sonra doz ayarlamaları tıpkı NPH insülin dozu ayarlarken önerildiği gibi sabah ve akşam pre-prandiyal ölçümlere göre yapılmalıdır. Çoklu doz uygulandığında sürekli insülin infüzyon pompa tedavisine göre daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğu ve kilo artışı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

U-100 insülininden U-500 insüline geçiş

HbA1c düzeyine göre bir algoritma önerilmektedir.

HbA1c \leq %8 ise doz %10-20 oranında azaltılmalıdır.

HbA1c \geq %10 ise doz %10-20 oranında artırılmalıdır.

HbA1c %8-%10 ise aynı dozda kullanılmalıdır.

Sürekli insülin infüzyon pompa tedavisi yüksek doz insülin ihtiyacı olan hastalarda bir başka alternatif olabilir. U-100 veya U-500 insülin kullanılabilir. Eğer tedavi U-500 insülin ile değiştirilir ise,

3-7 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

total dozunun % 20' si ile geçiş yapılmalıdır. Subkutan veya i.v yolla insülin uygulamasının mümkün olmadığı durumlarda implante edilebilir peritoneal insülin pompaları faydalı olabilir, ancak rutin pratikte uygulanması güçtür.

Sürekli i.v insülin infüzyonu ağır insülin direnci olan hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasında etkilidir. İntravenöz insülin ve subkutan infüzyon sistemleri alterne olarak kullanılabilir.

Diğer tedavi seçenekleri: GLP-1A, DPP4-İ, SGLT2-İ, pramlintid gibi ajanlar da ağır insülin direnci hastalarında kombinasyon tedavisinde kullanılabilir. Rekombinan İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile yapılan kısa süreli klinik çalışmalarda tip A, tip B insülin direnci, Rabson-Mendenhall sendromu gibi ağır insülin direnci olan sendromik hastalarda etkili bulunmuştur. IGF-1 reseptörüne veya fonksiyone insülin reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir.

Subkutan kan akımının artırılması: İnsülin emilimini artırmak üzere sıcak uygulama, insulin yapıldıktan sonra enjeksiyon sahasına masaj uygulama, egzersiz, sıcak banyo, sauna uygulaması önerilebilir. Özellikle uzun etkiliden ziyade hızlı ve kısa etkili insülinin etkisinde değişiklik sağlayabilir.

Özet

- Ağır insülin direnci, günlük ≥ 2 ü/kg veya ≥ 200 ünite insülin kullanılmasına rağmen glisemik kontrol sağlanamamasıdır
- Ağır insülin direncinin tedavisinde konsantre insülin preparatlarının (U-200, U-300, U-500) kullanılması ilk tedavi seçeneklerinden biridir.
- GLP-1A, DPP4-İ, SGLT2-İ, pramlintid gibi ajanlar da ağır direnci hastalarında kombinasyon tedavisinde kullanılabilir

ORUÇ VE İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş: İnsülin kullanan diyabetli bireylerin oruç tutması tavsiye edilmez. Ancak bazan hastalar ısrarla oruç tutmak istediklerini belirtmektedirler. Bu durumlarda oruç tutmak isteyen diyabetik birey

Ramazan'dan 1-2 ay önce değerlendirilmelidir. Öncelikli olarak hastanın kan glukoz takipleri, HbA1c düzeyi, komplikasyonları ve aldığı tedaviler gözden geçirilmeli ve hangi risk grubunda olduğu tespit edilmelidir. Ayrıca oruç tutulduğu dönemde karşılaşılabilecek sorunlar (kilo alma, hipoglisemi atakları) hakkında eğitim verilmesi hastanın takibinde yararlı olur.

Oruç ve insülin: İnsülin tedavisi alan diyabetik birey hipoglisemi açısından ciddi risk altındadır. Bu durumda oruç tutmak isterlerse evde kendi kendine kan şeker ölçüm sıklığını artırmaları ve çok dikkatli olmaları gerekir

Risk grupları

Düşük risk grubu: Herhangi bir sağlık sorunu olmayan, HbA1c<%7 olup, yaşam tarzı değişimlerine ilave OAD'lerle tedavi (metformin, alfa-glukozidaz inhibitörler, pioglitazon ve/veya inkretin bazlı tedaviler) edilenler

Orta risk grubu: Herhangi bir sağlık sorunu olmayan, HbA1c<% 8 olup, yaşam tarzı değişimlerine ilave OAD'lerle tedavi (metformin, alfa-glukozidaz inhibitörler, pioglitazon, inkretin bazlı tedaviler ve/veya kısa etkili insülin sekretogları) edilenler

Yüksek risk grubu: Açlık glukoz düzeyi 150-300 mg/dl, HbA1c %8-10, belirgin mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonu olanlar, insülin veya sülfonilüre kullanan yalnız yaşayanlar, 75 yaşın üzerindeki hastalar, kognitif bozukluğu veya demansı olanlar, ko-morbid durumu (kalp yetersizliği, malignite, inme, kontrolsüz hipertansiyon) olanlar

Çok yüksek risk grubu: Açlık glukoz düzeyi 300 mg/dl veya HbA1c > %10 olanlar, son 3 ay içinde ciddi hipoglisemi atağı geçirenler, sık hipoglisemisi olanlar, hipoglisemiye karşı duyarsızlığı olanlar, hiperglisemik koma durumu olanlar, Tip 1 diyabetikler, akut hastalığı olanlar, gebe olanlar, kognitif bozukluğu veya demansı olanlar, diyaliz hastaları

Ramazan öncesi değerlendirilen diyabetik vakalara ait risk kategorileri IDF-DAR (The International Diabetes Federation and The Diabetes and Ramadan) tarafından düzenlenmiştir (Tablo-1).

3-7 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

Tablo1: IDF-DAR risk kategorileri

Kategori 1 Çok Yüksek Risk Grubu	Kategori 2 Yüksek Risk Grubu	Kategori 3 Orta/Düşük Risk Grubu
<p>(Bir veya daha fazla)</p> <ul style="list-style-type: none">■ Ramazan öncesi son 3 ayda ciddi hipoglisemi■ Ramazan öncesi son 3 ayda hiperglisemik koma■ Tekrarlayan hipoglisemi■ Hipoglisemi duyarsızlığı■ Kötü kontrollü Tip 1 diyabetik■ Akut hastalık durumu■ Gebe diyabetik■ Diyaliz veya KBH evre 4-5 olan diyabetik■ İlerlemiş makrovasküler komplikasyon varlığı■ Sağlık sorunları olan yaşlı diyabetik	<p>(Bir veya daha fazla)</p> <ul style="list-style-type: none">■ Kötü kontrollü Tip 2 diyabetik■ İyi kontrollü Tip 1 diyabetik■ Çoklu veya karışım insülin dozu kullanan, iyi kontrollü Tip 2 diyabetik■ Gebe Tip 2 diyabetik■ KBH evre 3 olan diyabetik■ Stabil makrovasküler komplikasyon olan diyabetik■ Risk oluşturan komorbid hastalığı olan diyabetik■ Ağır egzersiz yapma■ Kognitif fonksiyonları etkileyen ilaç kullanımı	<p>Aşağıdaki tedavileri kullanan iyi kontrollü Tip 2 DM</p> <ul style="list-style-type: none">■ Yaşam tarzı■ Metformin■ Akarboz■ Pioglitazon■ Sülfonilüre■ DPP4-İ/GLP-1A■ SGLT2-İ■ Bazal insülin

İnsülin kullanan diyabetiklerde uzamış açlık dönemlerinde hipoglisemi riski artmaktadır. IDF-DAR grubu küçük hasta sayılı, randomize ve gözlemsel çalışmalara dayanarak Ramazan süresi içinde insülin kullanımı ile ilgili Tablo-2'de gösterilen önerilerde bulunmaktadır.

Tablo 2: IDF-DAR grubunun Ramazan'da insülin kullanımı ile ilgili önerileri

<p>İnsülin tedavisi: Mümkünse insülin tedavisi aşağıdaki şekilde değiştirilmelidir.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uzun veya orta etkili bazal insülin: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Günde tek doz-NPH/detemir/glarjin/degludek. Doz %15-30 azaltılarak iftarda uygulanmalı. ➤ Günde iki doz-NPH/detemir/glarjin. Sabah uygulanan doz iftarda uygulanmalı. Akşam dozu da %50 azaltılarak sahurda uygulanmalı. ▪ Hızlı veya kısa etkili prandiyal/bolus insülin: <ul style="list-style-type: none"> ➤ İftarda normal doz uygulanmalı. Öğle dozu atlanmalı. Sahurda doz %25-50 azaltılarak uygulanmalı. ▪ Karışım insülin: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Günde tek doz-İftarda normal doz uygulanmalı. ➤ Günde iki doz-Sabah dozu iftarda uygulanmalı. Akşam dozu %25-50 azaltılarak sahurda uygulanmalı. ➤ Günde 3 doz-Öğle dozu atlanmalı. İftar ve sahurda diğer dozlar uygulanmalı. <p>Doz titrasyonu her üç günde bir gözden geçirilmeli, glukoz takibine göre doz ayarlanmalı.</p>		
<p>Açlık/İftar öncesi/Sahur öncesi kan glukoz düzeyi</p>	<p>İftar öncesi Bazal insülin</p>	<p>İftar ve sahur sonrası Kısa etkili insülin Karışım insülin</p>
<p><70 mg/dl veya semptom (+)</p>	<p>4 ünite azaltılmalı</p>	<p>4 ünite azaltılmalı</p>
<p>70-90 mg/dl</p>	<p>2 ünite azaltılmalı</p>	<p>2 ünite azaltılmalı</p>
<p>90-126 mg/dl</p>	<p>2 ünite artırılmalı</p>	<p>2 ünite artırılmalı</p>
<p>126-200 mg/dl</p>	<p>4 ünite artırılmalı</p>	<p>4 ünite artırılmalı</p>
<p>>200 mg/dl</p>	<p>4 ünite artırılmalı</p>	<p>4 ünite artırılmalı</p>
<p>▪ İnsülin pompası:</p>	<p>➤ Bazal- Doz açıklıktan 3-4 saat sonra %20-40 azaltılmalı, iftardan sonra %0-30 artırılmalı</p>	<p>➤ Bolus- Karbohidrat sayımı yapılmalı ve insülin duyarlılık prensipleri uygulanmalı</p>

Özet:

- Oruç tutmak isteyen diyabetli hasta, Ramazan'dan 1-2 ay önce doktor tarafından değerlendirilmelidir
- Tedavi hastaya göre tekrar düzenlenmelidir
- Evde kendi kendine kan şekere ölçüm sıklığını artırmalıdır
- Hipoglisemi riski yüksek ve/veya hipogliseminin ciddi risk oluşturduğu durumlarda kesinlikle oruç tavsiye edilmez

YAŞLI HASTADA İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş: Diyabet sıklığındaki artış ve yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yaşlı diyabetik hastaların sayısı toplumda hızla artmaktadır. Bu yaş grubu diyabetiklerin diğer yaş gruplarındakilere göre çeşitli farklılıkları vardır. 65 yaşın üzerindeki diyabetiklerde genç diyabetiklerle kıyaslandığında mikrovasküler komplikasyonların gelişme riski benzer iken, makrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Ayrıca çoklu ilaç kullanımı, fonksiyonel kapasitede ve kognitif fonksiyonlarda azalma, depresyon gelişimi, düşme riskinde artış gibi sorunlar da yaşlılarda daha sık görülmektedir. Bu nedenle genç diyabetiklere göre yaşlı diyabetiklerde tedavi hedefleri ve tedavi seçenekleri farklılık göstermektedir. Tedavi hedefleri bireyselleştirilmeli, bu hedefler diyabetik hastanın yaşam süresi de dikkate alınarak belirlenmelidir. Bu amaçla Amerikan Geriatri Cemiyeti, Amerikan Diabet Cemiyeti, Kanada Diabet Birliği, Uluslararası Diabet Federasyonu, Avrupa Diabet Çalışma Grubu konu hakkında kılavuzlar yayımlamışlardır.

Yaşlılıkta insülin kullanımı

Öncelikli olarak yaşlı diyabetik hastalarda HbA1c değerinin, bu yaşlarda sıklıkla görülen birçok durumdan (anemi, KBH, kan transfüzyonu, eritropoietin infüzyonu, kronik karaciğer hastalığı ...) etkilendiğini unutmamak gerekir.

Diyabetik yaşlılarda tedavi hedefleri;

- İlave hastalığı olmayan, beklenen yaşam süresi >10 yıl olan yaşlı diyabetiklerde HbA1c düzeyinin < %7.5 (açlık kan glukoz düzeyi 90-130 mg/dl) olması önerilmektedir.
- Medikal ve fonksiyonel kapasitesi sınırlı, ko-morbid hastalığı olan, beklenen yaşam süresi <10 yıl olan yaşlı diyabetiklerde HbA1c düzeyinin \leq %8 (açlık kan glukoz düzeyi 90-150 mg/dl) olması önerilmektedir.
- Öz bakımını yapamayan, oldukça ileri yaşta olan diyabetiklerde HbA1c düzeyinin < % 8.5 (ort. kan glukoz düzeyi 200 mg/dl, açlık kan glukoz düzeyi 100-180 mg/dl) olması önerilmektedir. Özellikle bu hasta grubunda hipoglisemiden ve ciddi hiperglisemiden (> 350 mg/dl) kaçınılması gerekmektedir.

Yaşlı diyabetik hastalarda HbA1c >%9, açlık kan glukoz düzeyi >250 mg/dl, randomize kan glukoz düzeyi >300 mg/dl veya ketonüri varlığında insülin tedavisine başlanmalıdır. Kan glukoz regülasyonu sağlandıktan sonra hipoglisemi riski nedeniyle insülin dozu azaltılmalı ya da metformin veya hipoglisemi riski düşük OAD'ler ile tedaviye devam edilmelidir. Glisemik hedefler insülin dışı tedaviler ile sağlanamazsa, bu tedavilerin yanına günde tek doz bazal insülin (10 ünite veya 0.2 ünite/kg) ilave edilmelidir. İnsülin tedavisi başlanmadan önce hastanın fiziksel ve kognitif kapasitesi değerlendirilmelidir. Eğer hasta daha önce metformin ve sülfonilüre kullanıyorsa insülin tedavisi başlandıktan sonra sülfonilüre dozu kademeli olarak azaltılıp kesilmelidir. İnsülin dozu da açlık kan glukoz takiplerine göre ayarlanmalıdır. Bir diğer alternatif ise, insülin tedavisi başlanmadan önce mevcut iki OAD ajanının yanına inkretin sisteme yönelik tedavilerin eklenmesidir. Bu tedavi şeklinin dezavantajı pahalı ve çoklu ajan içermesi nedeniyle karmaşık olmasıdır. Eğer bu tedavi şeması ile HbA1c \leq %8.5 sağlanabiliyorsa tedaviye devam edilir. Özellikle hipoglisemi riskini azaltmak için çoklu insülin uygulamalarından kaçınılmalıdır.

3-8 ÖZEL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

Özet:

- Yaşlı hastada insülin tedavisi başlanmadan önce hastanın fiziksel ve kognitif kapasitesi değerlendirilmez
- HbA1c hedefi belirlenmelidir
- Günde tek doz bazal insülin (10 ünite veya 0.2 ünite/kg) tedavisi terci edilebilir
- Çoklu insülin uygulamalarından kaçınılmalıdır

4. BÖLÜM

ACİL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

DİYABETİK KETOASİDOZ VE HİPEROSMOLAR HİPERGLİSEMİK DURUM

Giriş: Diyabetin takip ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen diyabetik aciller halen mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli acil metabolik bozukluktur.

Diyabetik ketoasidoz da ön plandaki sorun insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur. Mutlak veya rölatif insülin eksikliği ve karşıt düzenleyici hormonların (glukagon, kortizol, katekolaminler, büyüme hormonu) artışı ile glukozun kullanımı azalır, protein yıkımı ve lipoliz artar, glukoneogenez ve hepatik glukoz yapımı artar. Ortaya çıkan hiperglisemi ve keton cisimlerinin etkisi ile osmotik diürez, dehidratasyon ve asidoz ortaya çıkar. HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez.

Tedavi Protokolleri

Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz, sıklıkla tip 1 diyabetli olgularda olmakla birlikte, katabolik stres yaratan akut hastalık durumlarında tip 2 diyabetli bireylerde de görülür. Hastaların %25'inde tetikleyen sebep bulunamaz iken çoğu vakada enfeksiyonlar, yeni başlayan tip 1 diyabetli hastaların ilk başvurusu (%20-25 vakada), insülin tedavisindeki hatalar (insülini kesme, doz atlama, doz yetersizliği, hatalı enjeksiyon tekniği, insülinin miadının geçmiş olması, insülin pompasının malfonksiyonu vb.), serebrovasküler olaylar, alkol kullanımı, pankreatit, miyokard infarktüsü, travma, yanık, KH toleransını bozan ilaçlar (kortikosteroidler, tiyazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler, kalsinörin inhibitörleri, somatostatin analogları vb.), yeme bozuklukları, hipertiroidi, feokromositoma, akromegali gibi endokrin kaynaklı hazırlayıcı faktörler bulunur.

SGLT2-İ kullanan diyabetli hastalarda kan glukoz seviyesi çok yükselmeden gelişen öglisemik DKA vakaları bildirilmiştir. SGLT2-İ

kullanan ve DKA belirtileri gösteren hastalar, kan glukoz düzeyi yüksek bulunmasa bile DKA yönünden değerlendirilmelidir.

Halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi semptomlar ile acil servise başvuran bir hastada fizik muayenede dehidratasyon bulguları, batında hassasiyet, taşikardi, takipne, kussmaul solunumu, ağızda keton kokusu saptanması halinde DKA öntanısı ile hızla laboratuvar testleri istenmelidir.

Laboratuvar olarak, plazma glukoz düzeyi >300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl), ketonemi ≥ 3 mmol/l, idrarda keton $\geq 2+$, kan pH ≤ 7.30 , serum bikarbonat düzeyi ≤ 15 mEq/l, serum ozmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte, yine de düşüktür (<320 mOsm/l) ve anyon açığı artmıştır (genellikle >12). Hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz (10.000-15.000/mm) görülebilir. Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normalin üst sınırını 2-3 kat aşmayacak şekilde yükselebilir.

Tedavi hiperosmolalite, hipovolemi, metabolik asidoz ve hipopotasemiye içeren sıvı ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi ve insülin uygulamasını içermektedir. Tedavide ilk yapılması gereken hızlı sıvı resüsitasyonudur. DKA'da ortalama 6-8 litre kadar sıvı açığı vardır. Hiperglisemi nedeniyle suyun ekstraselüler alana yer değiştirmesi sonucunda serum sodyum düzeyi başlangıçta azalabileceğinden, tedavide "düzeltilmiş sodyum" düzeyi dikkate alınmalıdır. Bazı vakalarda ise eşlik eden ağır hipertrigliseridemi nedeniyle, serum sodyum düzeyi yanlış olarak düşük ölçülebilir (psödohiponatremi). Ağır insülin eksikliği, hipertonsite ve asidoz nedeniyle serum potasyum düzeyi başlangıçta yüksek bulunabilir. İlk ölçülen potasyum düzeyinin normalin alt sınırında veya düşük bulunması, ağır bir potasyum eksikliğini düşündürmelidir. Bu hastalarda insülin tedavisine başlamadan önce potasyum replasmanı yapılması önemlidir, aksi halde insülin tedavisi ile daha da hipopotasemik hale gelebilirler.

Sıvı tedavisi ile intra ve ekstraselüler volümün artırılması ve renal perfüzyonun düzeltilmesi amaçlanır. Kardiyak bir sorunu olmayan ve şoka eğilimli olan hastalarda, tedavinin ilk saatinde %0.9 NaCl 1000-1500 ml (veya 15-20 ml/kg/saat) verilebilir.

4-1 ACİL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

İzleyen 2-4 saatte, hidrasyon ve idrar durumuna göre sıvı verilme hızı ayarlanır. Serumda düzeltilmiş sodyum düzeyi düşük ise %0.9 NaCl aynı dozda verilebilir. Düzeltilmiş sodyum normal veya yüksek ise %0.45'lik NaCl (4-14 ml/kg/st) azaltılarak verilmelidir. Genel olarak sıvı verilme hızı ilk 4 saatte ortalama 500 ml/saat'ten az olmamalıdır. Toplam sıvı açığını 24-36 saatte yerine koymak gerekir.

Hafif seyirli vakalar dışında insülin eksikliğinin yerine konulması için sürekli i.v. insülin infüzyonu tercih edilmelidir. Çocuklarda sıvı infüzyonuna başlandıktan 1-2 saat sonra insülin infüzyonuna başlanmalıdır. Ağır vakalarda, $K > 3.5$ mEq/l olduğundan emin olmak şartı ile, başlangıçta 0.10-0.15 IU/ kg ile i.v. bolus kısa etkili (regüler) insülin verilebilir. Erişkin yaştaki hastalarda sürekli i.v. insülin infüzyon dozu 0.10 IU/kg/saat (veya 5-7 IU/saat)'tir. İlk 2 saatte plazma glukoz konsantrasyonunda 50 mg/dL (veya başlangıca göre %10) azalma sağlanamazsa ve hidrasyon durumu iyi ise insülin infüzyon hızı iki katına çıkarılmalıdır. Ancak takip esnasında kan şekeri saatte 75-100 mg/dL'den daha fazla düşürülmemelidir. Glisemi 250 mg/dL'nin altına indiğinde i.v. insülin dozu 0.05-0.10 IU/kg/saat şeklinde yarıya (veya 2-4 IU/saat) indirilir ve 50-100 mL/saat %5-10 dekstroz infüzyonuna başlanır. Bu aşamada, GİK infüzyonu da pratik olması nedeniyle tercih edilebilir. Hastanın asidoz durumu düzeline kadar (kan pH > 7.3 ve bikarbonat >15 mmol/L), kan glukoz düzeyi 150-200 mg/dl civarında tutulacak şekilde dekstroz ve insülin dozları ayarlanarak infüzyona devam edilmelidir. Asidoz düzeliş klinik olarak hastanın şikâyetleri gerileyip oral alımı açıldığında son 24 saat içinde hastayı normoglisemide tutan insülin dozu hesaplanıp % 20-25 azaltılarak yarısı bazal yarısı bolus olacak şekilde intensif insülin tedavisine geçilmelidir. Bazal insülin dozu yapıldıktan 2-3 saat sonra insülin infüzyonu kesilebilir.

Tedavi esnasında serum potasyum seviyesinin ölçülmesi hayati öneme sahiptir. Potasyum seviyesi >5.5 mEq/L ise başlangıçta replasmanı yapılmaz ancak takiplerde <5.5 mEq/L düştüğünde (20-30 mEq/L) potasyum verilir. Hedef potasyum düzeyi 4-5 mEq/L' dir. Eğer başlangıç potasyum düzeyi <3.5 mEq/L ise önce potasyum seviyesi (40 mEq/L) düzeltilir sonrasında insülin verilir.

Potasyum seviyesi ile birlikte serum fosfor düzeyi de yakından izlenmelidir.

Son zamanlarda DKA tedavisinde bikarbonat verilmesi önerilmemektedir. Genel olarak sıvı ve insülin tedavisi ile birlikte lipoliz baskılanacağı için bikarbonat desteğine gerek kalmadan ketoasidoz düzelir. pH < 7 olmadıkça bikarbonat replasmanı gerekmez.

Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

Diyabet nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık olarak %1'inde HHD mevcuttur. Vakaların %30-35'inde asidoz (pH <7.30) da söz konusudur. Son yıllarda HHD'nin spesifik bir sendrom olmayıp metabolik dekompanyasyonun sonucu olarak geliştiği düşüncesi hakimdir. Genel olarak 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülür. Olguların %25-35'i daha önceden tanı almamış olan tip 2 diyabetli hastalardır.

Mortalite %12-42 arasında değişmektedir. Yaşı >70 olan ve bakım evlerinde kalan hastalarda mortalite daha yüksektir. Kliniğin, DKA'ya göre daha yavaş seyirli olması (klinik seyir, birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayabilir), vakaların hastaneye daha geç ulaşmasına yol açar, bu da prognozu kötüleştirir. Plazma veya idrarda keton bileşiklerinin görülmemesi, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan kolaylıkla ayırt edilebilir. Plazmada glukoz (PG) düzeyi >600 mg/dL ve ozmolarite ≥ 320 mOsm/kg ise tanı için yeterlidir. PG düzeyinin ve ozmolaritenin çok yüksek olması kötü prognoz işareti olarak kabul edilir. Su ve elektrolit kaybı DKA göre daha ön plandadır, ortalama 8-10 litre sıvı kaybı vardır.

Tedavi prensipleri ana hatları ile DKA'daki gibidir. En kritik unsur, replasman sıvısının seçimi ve verilme hızıdır. Ozmolarite >320 mOsm/kg ise yarı izotonik (Ör. %0.45 NaCl) solüsyonlar tercih edilmeli, ilk saat 1000-1500 ml, 2-4 saatte 500-750 ml/st verilmelidir. Ozmolarite <320 mOsm/kg ise izotonik sıvıya (Ör. %0.9 NaCl) geçilebilir. Hipotansiyon düzelmezse kolloid veya pressör ajanlar kullanılabilir. Yaşlı ve kalp sorunları olan hastalarda santral

4-2 ACİL DURUMLARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ

venöz basınç izlemi ile sıvı replasmanı yapılmalıdır. Hastada böbrek yetersizliği varsa verilecek sıvı miktarını düşürmek gerekir. Potasyum ve diğer elektrolit kayıplarının replasmanı için DKA'daki kurallar geçerlidir. Glisemi 250-300 mg/dL'ye düştüğünde, verilen sıvıya %5 dekstroz eklenmesi uygun olur. Tromboembolik komplikasyonları önlemek için herhangi bir kontrendikasyon yoksa konvansiyonel heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir.

İnsülin tedavisi DKA'daki gibi düzenlenir, regüler insüline i.v. infüzyon olarak 0.10 IU/kg/st hızında başlanır. İlk 2 saat sonunda glisemi 50 mg/dL azalmaz ise, infüzyon hızını iki katına çıkartmak gerekir. Kan glukoz düzeyi 250-300 mg/dL'ye düştüğünde, insülin infüzyonu yarıya düşürülür ve 50-100 mL/st %5-10 dekstroz verilme başlanır.

Özet:

- DKA ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum, insülin eksikliği ve hiperglisemi ile seyreden akut metabolik diyabetik acillerdir.
- Tedaviye öncelikle sıvı replasmanı ile başlanmalıdır.
- Tedavi esnasında elektrolitler (özellikle potasyum ve fosfor) sık aralıklarla kontrol edilmelidir.
- Kan şekeri, aldığı sıvı miktarı ve çıkardığı idrar miktarı yakın takip edilmeli ve insülin tedavisi dinamik bir şekilde yapılmalıdır.

SEPSİS VE YOĞUN BAKIMDAKİ DİYABETLİDE İNSÜLİN TEDAVİSİ

Giriş: Diyabetlilerde sepsisin erken fazında, insülin karşıtı hormonların aktivasyonunun da katkısıyla glisemik regülasyon belirgin derecede bozular. Böyle hastalarda insülin tedavisinin sadece kan şekeri regülasyonu değil, immün yanıtın iyileştirilmesi ve başka bazı mekanizmalar üzerinden de olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı yoğun bakımdaki diyabetlilerde genellikle sürekli i.v infüzyon uygulamasına ihtiyaç vardır.

Birçok hastada hemodinamik instabilite, hipotermi veya periferik vazokonstrüksiyon gibi bir sorun mevcuttur.

Tedavi yaklaşımları: Sepsisli bir hastada hiperglisemi varsa mutlaka insülin tedavisine geçilmelidir. Hedef, hipoglisemiye neden olmadan kan şekeri 180 mg/dl altında tutmaktır. Hemodinamik sorunu olanlarda yöntem olarak subkütan insülin yerine infüzyon tercih edilmelidir. Benzer şekilde, yoğun bakımdaki diyabetlilerde de genellikle sürekli i.v infüzyon uygulamasına ihtiyaç vardır, subkütan tedavi uygun değildir. Çünkü birçok hastada hemodinamik instabilite, hipotermi veya periferik vazokonstrüksiyon gibi bir sorun mevcuttur. Dolayısı ile subkütan insülinin emiliminde yetersizlik vardır. Ek olarak, i.v tedavide insülin etki süresinin kısa olması titrasyonu kolaylaştırır, daha güvenli uygulama sağlar.

İnsülin infüzyon tedavi protokolünün hastanın kan şekeri düzeyi, insülin duyarlılık durumu, vücut ağırlığı, eşlik eden ilaçlar ve sağlık sorunları gibi faktörler dikkate alınarak her merkezin kendi koşullarında oluşturulması ve uygulanması önerilmektedir.

Uygulama esnasında düzgün kayıt tutulması tedavi yönetiminde çok önemlidir. Ağır durumdaki yoğun bakım hastalarında kan şekeri düzeyini 110-180 mg/dl aralığında tutmanın yeterli olduğu, sıkı glisemik kontrolün ağır hipoglisemi ve mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir.

Hastanın genel durumu iyileşmeye başladığında, stabil insülin infüzyonu ile en az 4-6 saattir regülasyon sağlanabilmiş ise subkütan tedaviye geçilebilir. Hastanın subkütan insülin ihtiyacı belirlenirken, infüzyonda harcanan insülin, vücut ağırlığı ve varsa daha önceki insülin dozları dikkate alınır. Hastanın kan şekeri stabilize olduktan sonra, son 6-8 saatteki insülin gereksinimi üzerinden yapılan hesap daha gerçekçi olabilir. Örneğin hasta son 8 saatte 16 ü insüline ihtiyaç duymuşsa 24 saatte 48 ü insüline ihtiyaç duyacağı öngörülebilir. Genellikle tercih sık aralıklı insülin tedavisine geçiştir. Hesaplanan günlük ihtiyacın %80'i üzerinden kısa ve uzun/orta etkili insülin miktarı yarı yarıya olacak şekilde doz dağılımı planlanır. Bu esnada subkütan ilk doz yapıldıktan sonra pik etki oluşana dek 1-2 saat daha infüzyona devam edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Özet

- Yoğun bakımdaki diyabetlilerde ve sepsisli hastalarda hiperglisemi için mutlaka insülin tedavisine geçilmelidir.
- Hedef, hipoglisemiye neden olmadan kan şekerini 110-180 mg/dl tutmaktır.
- Hemodinamik sorunu olanlarda yöntem olarak subkütan insülin yerine infüzyon tercih edilmelidir.
- Hastanın kan şekeri stabilize olduktan sonra, son 6-8 saatteki insülin gereksinimi üzerinden, günlük insülin dozu hesap edilir. Hesaplana ihtiyacın %80'i total insülin dozu olarak alınır ve subkütan tedaviye geçilir.

5. BÖLÜM

İNSÜLİN TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ VE YANITSIZLIK

HİPOGLİSEMİ

Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlanmanın önündeki en önemli engel hipoglisemi riskidir. Diyabetli hastalarda hipoglisemi için uyarıcı eşik <70 mg/dl, klinik açıdan önemli biyokimyasal hipoglisemi eşiği ise <54 mg/dl'dir. Ancak kötü kontrollü diyabet hastalarında daha yüksek glukoz seviyelerinde de hipoglisemi bulguları ortaya çıkabilir. Yüksek doz insülin kullanımı, öğün atlanması, diyabetik otonom nöropati, artmış fizik aktivite, insülin enjeksiyon bölgesi değişiklikleri, ileri yaş, uzun süreli diyabet, kronik böbrek yetmezliği, malnutrisyon ve alkol alınması hipoglisemi için risk faktörleridir.

İnsülin kullanan bir hastanın tedavi sürecinde yılda birkaç kez ciddi hipoglisemi durumu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle insülinle tedavi edilen hastaya ve ailesine hipogliseminin belirtileri, korunma yolları ve tedavisinin nasıl yapılması gerektiği konularında mutlaka eğitim verilmelidir. Genel olarak hipoglisemi tanısı için Whipple Triadı (glisemi < 50 mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların tedavi ile geçmesi)' nin bulunması yeterlidir.

Hipoglisemi klinik olarak hafif, orta ve ağır olmak üzere üç derecede gelişebilir. Hafif ve orta derecedeki hipoglisemiyi hasta kendi kendine tedavi edebilir. Orta derecedeki hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerini belirgin şekilde etkilemesidir. Ağır hipoglisemi ise hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedaviyi gerektiren, çoğunlukla koma veya nöbete neden olan bir tablodur.

Tedavi

~~Hipoglisemik koma, hasta oral alamıyorsa ve /veya hipogliseminin uzun süreceğinden şüpheleniliyorsa hasta yatırılmalıdır.~~

Hastanın bilinci açık ve yutabiliyorsa; Glukoz 15-20 gram (tercihen 3-4 glukoz tablet/jel, 4-5 kesme şeker veya 150-200 ml meyve suyu ya da limonata) oral yolla verilir. Çikolata, gofret gibi yağ içerikli ürünler kullanılmamalıdır. Hipoglisemik atak sonrası, hastanın öğün planında 1 saat içinde yemek programı yoksa ek olarak 15-20 gram kompleks KH alınmalıdır. 30-45 dakika

sonrasında halen kan şekeri ≤ 70 mg/dL ise 150-200 ml %10'luk glukoz 15 dakikada verilmeli veya 1 mg glukagon intramüsküler (i.m) yapılmalıdır. Alfa-glukosidaz inhibitörleri kullanan hastalarda disakkaritlerin sindirimi yavaşlayacağından sukroz gibi diğer KH formlarının tüketilmesi kan şekeri düzeyini yükseltmek için daha az etkili olacaktır.

Hasta bilinçli, ancak oryante değilse; Eğer hasta yutabiliyorsa ya 1-2 tüp glukojel verilmeli ya da 1mg im glukagon yapılmalıdır. 10 dakika sonra kapiller kan şekeri kontrolü yapılmalı ve hala kan şekeri ≤ 70 mg/dL ise tedavi aynı şekilde 1-3 kez tekrarlanmalıdır (im glukagon sadece bir kere yapılmalı). Buna rağmen 30-45 dakika sonrasında halen kan şekeri ≤ 70 mg/dL ise 150-200 ml %10'luk glukoz 15 dakikada verilmelidir. Kan şekeri > 70 mg/dL ölçülürse ve hasta kendine gelmişse uzun etkili KH verilmelidir.

Hastanın bilinci kapalı ise; Karbonhidrat, glukagon ya da diğer hayat kurtarıcı tedavilerin verilebilmesi için başka bir kişiye gereksinim duyulur. Acil hava ve damar yolu açılmalı ve dolaşım sağlanmalıdır. Eğer i.v yol açıksa: 75-100 ml %20'lik ya da 150-200 ml %10'luk ya da %50'lik 25 gr glukoz (dextroz) 20-50 ml 15 dakikada verilmelidir. 10 dakika sonra kapiller kan şekeri kontrolü yapılmalı ve hala kan şekeri ≤ 70 mg/dL ise tedavi tekrarlanmalıdır. Acil damar yolu açık olmadığı durumlarda hemen glukagon yapılmalıdır. Glukagon ile düzelmeyen, ciddi hipoglisemi geçirmekte olan bilinci kapalı hastalarda mümkünse i.v. yoldan 10-25 g glukoz (%50 dekstroz 20-50 ml, 1-3 dakika içinde veya %20 dekstroz 50-150 ml, 5-10 dakikada) verilmelidir. Glukagon, alkol intoksikasyonu ve kronik karaciğer hastalıklarında görülen hipoglisemilerde daha az etkilidir. Sulfonilüreye bağlı hipoglisemilerin tedavisinde, insülin sekresyonunu artıracığı için, glukagon injeksiyonu yapılması uygun değildir. Sulfonilüre grubu ilaçlara bağlı gelişen ve glukoz infüzyonu ile kontrol edilemeyen ciddi hipoglisemilerde, insülin sekresyonunu inhibe eden diazoksit veya oktreatid'in dekstroz infüzyonu ile birlikte verilmesi yararlı olabilir. Glukagonun bulunmadığı durumlarda damar yolu açılıncaya kadar yanak mukozasına ya da dilaltına glukoz jeller veya tabletler baş dikkatlice o yöne döndürülüp çevrildikten sonra verilebilir.

DİĞER YAN ETKİLER

Otoimmün Hipoglisemii

Anti insülin antikor, diyabet hastalarında hipogliseminin bir diğer nedeni olabilir ve bu durum otoimmün hipoglisemi olarak tanımlanır. Otoimmün hipoglisemide, hem plazma insülini hem de C-Peptid konsantrasyonları çok yüksektir. Ayrıca yüksek titrede anti insülin antikor varlığı insüline bağlı hipoglisemiden ayırmada önemlidir. Hem açlık hem de postprandial hipoglisemi görülebilir. İnsüline bağlı otoimmün hipoglisemi genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Birçok hasta beslenme tedavisine iyi yanıt verir. Alfa glikozidaz inhibitörleri, postprandiyal insülin seviyelerini azaltır. Steroid, diazoksit, oktrotid ve plazmaferez tedavileri bu tedavilere cevap vermeyen hastalarda denenebilir.

Lipohipertrofi

Diyabetik hastalarda esas olarak insülinin anabolik etkisi ile yağ ve protein sentezinin artması sonucu gelişir. Hipertrofik selülitte yakından ilişkili bir durumdur ve histolojik incelemede, büyük olgun adiposit lobülleri saptanmıştır. Lipohipertrofi, normal epidermis içinde yumuşak dermal nodüller olarak saptanır. Bu durum hala insülin tedavisinin sık görülen bir komplikasyonudur ve insülin tipi ve uygulama şekline bağımsızdır. Genç yaş, düşük vücut kitle indeksi, abdominal bölge enjeksiyonu ve insülin enjeksiyonunda uygun rotasyonun uygulanmaması lipohipertrofi gelişimi için risk faktörleridir. Saflaştırılmış insülinler ve insan insülinlerinin kullanımı, insülin aracılı lipohipertrofi sıklığını dramatik olarak azaltmamıştır. Lipohipertrofide insülin enjekte edildiğinde emilimi gecikebilir ve tutarsızlıklar gelişebilir. Bu nedenle kötü glisemik kontrolle ilişkilidir. Lipohipertrofiyi önlemek için, insülinle tedavi edilen hastalar, enjeksiyon yerlerini düzenli olarak değiştirmek için eğitilmelidir. Enjeksiyon bölgelerinin düzenli olarak değiştirilmesi, her iki enjeksiyon noktası arasında en az 1 cm aralık bırakılması lipodistrofi oluşumunu önleyecektir. Liposuction, konservatif tedavilere cevap vermeyen şiddetli insülin kaynaklı lipohipertrofisi olan diyabetik hastalarda yararlı olabilir.

Lipoatrofi

İnsülin enjeksiyon bölgesinde gelişen lokal bir alerjik reaksiyondur ve yağ atrofisi olarak tanımlanır. Lipoatrofisi olan birçok hasta, insüline karşı diğer alerjik reaksiyonlardan da muzdariptir. Tekrarlayan s.c veya intradermal insülin enjeksiyonları 3-6 ay içinde lokal lipoatrofiye neden olabilir. Patogeneizde genetik yatkınlık ve insülin kristallerine yönelik immün reaksiyon oluşumu suçlanmaktadır. Yüksek saflıktaki insülin formlarını kullanan hastalarda daha az görülür. Histolojik olarak, hiperplastik kapillerler, adipoz dokunun dejeneratif kaybı ve küçük adiposit lobüllerinden oluşur. Kozmetik sorunlara ek olarak, insülin emiliminde bazı değişkenliklere ve glisemik kontrolde zorluklara neden olmaktadır. İnsülin lipoatrofisi geçmişte daha çok saf olmayan sığır insülini ile görülmüşse de (%10-30), saflaştırılmış insülin preparatları (%5), rekombinant insan insülinleri ile de oluşabilmektedir. Ancak nadiren uzun etkili insülin analogları, pompa ile veya pompasız verilen hızlı etkili insülin analogları da lipoatrofiye yol açabilmektedir. İnsüline bağlı lokal lipoatrofiyi önlemeye yönelik yaklaşımlar arasında enjeksiyon bölgesinin rotasyonla değiştirilmesi, daha az immünojenik olan analog insülinlere geçilmesi önerilir. Bu önlemlerin başarısız olması durumunda, deksametazonun (4 µg/ünit) insülin enjeksiyonuna ilavesi, yağ birikiminin geri kazanılmasında etkili olabilir. Diğer bir stratejide sürekli devamlı insülin infüzyonu (insülin pompası) tedavisine geçilmesi olabilir.

Cilt Absesi

Nadir bir komplikasyondur, uzun süreli insülin pompası kullanımında ve kötü hijyenik koşullarda görülebilir. En sık etkenler stafilokok spp. ve streptococ spp'dir. Deri absesi gelişiminden kaçınmak için infüzyon setleri 2-3 günde bir değiştirilmeli ve infüzyon setlerini yerleştirilmeden önce deri basit şekilde yıkanmalıdır.

İdiosenkrtik deri reaksiyonları

Kozmetik sorunlara neden olan basit morarmadır. İnjesiyon yerinde pigmentasyon oluşabilir ve bazen akantozis nigrikans benzeri plak oluşumuna neden olur. Nadiren keloid gelişebilir. Lokalize amiloidoz da bildirilmiştir ve lipohipertrofi ile karışabilir.

Amiloid infiltrasyonu enjeksiyon bölgesinde ortaya çıkabilir ve insülin amiloid fibrilleri oluşturabilen bir proteindir. Amiloid lezyonları lipohipertrofiye daha katı ve serttir, ayrıca enjeksiyon yeri rotasyonu ile regresyon ihtimali de düşüktür. Lipohipertrofiye olduğu gibi, insülin emilimi etkilenebilir ve tedavi için lezyonun eksizyonu uygun olabilir.

İnsülin ödemi

Sıklıkla yeni tanı ve kötü kontrollü diyabetlilerde yüksek doz insülin tedavisi başladıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkan nadir bir komplikasyondur. Ayak bileği ödeminden, asit ve plevral efüzyonun eşlik ettiği genel ödeme kadar geniş bir spektrumda olabilir. Sıklıkla kendi kendini sınırlar. Genç kadınlarda sık görülür. Bu durumun kesin nedeni bilinmemektedir. İnsülin eksikliği nedeniyle oluşan katabolik durumda, yoğun sıvı tedavisi deri altı dokuda sıvı ekstrasvazasyonuna neden olabilir, bu da periferik ödem ile sonuçlanabilir. Bu durum ayrıca kronik hipergliseminin neden olduğu kapiller geçirgenliğin artması nedeniyle daha da kötüleşebilir. Tedavide insülin dozunun azaltılması önerilmektedir. Ödem sıklıkla kendi kendini sınırlar ve diüretik tedaviye ihtiyaç olmaz. Oral efedrin rekürren ödemli hastalarda düşünülebilir.

İnsülin Alerjisi

İnsüline bağlı alerjik reaksiyon günümüzde çok nadir görülmektedir. Geçmişte saflaştırılmamış insülinler kullanıldığından alerjik reaksiyonlar hastalarda %10-56 oranındayken, insan insülinleri ve onların analogları kullanılmaya başlandığından beri sadece % 0,1-2'sinde bildirilmektedir. En sık görülen alerjik reaksiyonlar deride sınırlıdır ve erken tip reaksiyon olabileceği gibi gecikmiş tip reaksiyon şeklinde de görülebilirler.

Erken tip reaksiyonlar, en sık görülen formdur. Ig E aracılı Tip 1 immünolojik reaksiyon sonucunda gelişir. Genellikle enjeksiyonu takiben saniyeler içinde gözlenen, enjeksiyon yerinde lokal eritem ve şişlikten, angioödem ve ürtiker benzeri generalize reaksiyonlara kadar değişebilir. Nadiren ciddi vakalarda anafilaksiye bağlı dispne ve hipotansiyon gözlenebilir. Bu deri reaksiyonları çoğunlukla tedavi

altında sıklıkla kendi kendini sınırlarlar. Ancak anafaksi gelişimi halinde insülin tedavisi hemen kesilerek, antihistaminik ve sistemik glukokortikod tedaviler uygulanmalıdır. Gecikmiş tip reaksiyonlar, insülin enjeksiyonundan saatler sonra gelişir. Tip 3 immün kompleks tipi (lokalize arthus reaksiyonu veya generalize serum hastalığı) veya tip 4 gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Her iki tip hipersensitivite reaksiyonu insülin molekülünün kendisinden ve insülin absorpsiyonunun geciktirilmesi için kullanılan protaminden kaynaklanabilir. Protamin sülfat salmon veya salmon benzeri balıkların spermlerinden elde edilen düşük molekül ağırlıklı polikasyonik bir proteindir. Protaminin subkutanöz ve i.v verilmesi nonimmün aracılı histamin salınımına bağlı pseudoallerjik reaksiyonlara sebep olur. Diyabetli hastalarda protamin içeren insülin preparatlarının s.c olarak verilmesi T hücre aracılı gecikmiş deri reaksiyonları ve granülomatöz hipersensitiviteye de sebep olur. Ek olarak protamin cresol ve fenol farmasötik ürünlerde koruyucu madde olarak kullanılırlar ve alerjik reaksiyonlara neden olabilirler. HLA DR3, immünojenik yapı dışındaki nedenlerle insülin alerjisini etkileyebilir. Yanı sıra HLA B7, DR2, DR4'de insülin alerjisi ile ilişkili gözükmektedir.

İnsülin duyarlılığı durumunda tanı için spesifik IgE tespiti ve deri prick testi yapılabilir. İnsülin alerjisinin tedavisinde, insülinin devamlı s.c infüzyon pompası ile verilmesi, insan insülininin yerine insülin analoglarının kullanılması ve ciddi vakalarda ise pankreas transplantasyonu yapılması bildirilmiştir. Sığır ve domuz kökenli insülin ile yapılan immünoterapinin (hiposensitizasyon) başarılı olduğu bildirilmişse de çelişkili verilerde mevcuttur. Tedavi amacı ile anti-IgE antikorlarının (Omalizumab) kullanımı gelecek için umut vaad etmektedir.

Özet

- İnsülin tedavisinin en sık yan etkisi hipoglisemidir.
- Diyabetik hastalar insülinin yan etkilerinden korunmak için: hipoglisemi farkındalığı ve tedavisi, insülin kalemlerinin ve insülin enjeksiyon yerlerinin doğru şekilde kullanımı, uygun enjeksiyon yeri rotasyonu ve özellikle insülin pompası kullananlarda deri hijyenine dikkat edilmesi gibi konularda eğitilmelidir.

İNSÜLİN TEDAVİSİNE YANITSIZLIK

İnsulin tedavisine yanıtızsızlık, insulin tedavisi altında yetersiz glisemik kontrol ve glisemik hedeflere ulaşılammaması olarak tanımlanabilir.

İnsülin tedavisine yanıtızsızlık nedenleri:

- İnsulin tedavi titrasyon ve yoğunlaştırmasında sorunlar
- Tedavi uyumsuzluğu
- Şiddetli insulin direnci ve insulin direncini arttıran hastalıkların varlığı
- İnsülin injeksiyonu ile ilgili sorunlar (allerji, lipodistrofi) ve anti-insulin antikor gelişimidir.

İnsülin tedavi titrasyon ve yoğunlaştıma sorunları

Klinik uygulama kılavuzlarında insulin tedavisine başladıktan 3 ay sonra glisemik hedeflere ulaşılammamışsa tedavinin yoğunlaştırılması önerilmektedir. Ancak klinik pratikte insülin tedavisinin yoğunlaştırması 3.7 yıl gecikebilmektedir. Kılavuz önerileri doğrultusunda bazal insulin tedavisine başladıktan sonra glisemik hedeflere ulaşılammamasında klinik atalet başka bir deyişle tedavinin yoğunlaştırılması ve titrasyon yetersizliği önemli bir faktördür. Bazal insulin tedavi başladıktan sonraki 3 yıl içinde tip 2 diyabetik vakaların %20 sinden azında glisemik hedeflere ulaşılabilir. Hipoglisemi ve kilo alımı endişesi, evde kan şekeri takip yetersizliği, sağlık çalışanına ulaşmama, beslenme problemleri insülin tedavisine yanıtızsızlığın en sık rastlanan nedenlerindedir.

Basit titrasyon algoritmalarının kullanılması, hastaya insulin doz titrasyonun öğretilmesi glisemik hedeflere ulaşmayı kolaylaştıran faktörlerdir. Epidemiyolojik veriler insulin tedavisinin yoğunlaştırılmasının vakaların ancak üçte birinde yüksek HbA1c değerlerinde (>%9) ve insülin tedavi başlangıcından ortalama 4 yıl sonra uygunlandığını göstermektedir. İnsülin tedavi

yoğunlaştırmasını geciktiren veya yetersiz kılan nedenler içinde, hekimlerin hastaya ve hasta eğitime yeterli zaman ayırmaması, kompleks insulin rejimlerinin kullanılması, hipoglisemi ve kilo alma korkusu, tedavi uyumsuzluğu sayılabilir. İnjesiyon sayısının azaltılıp tedavi rejiminin basitleştirilmesi, yeni jenerasyon analog insülinlerin tercih edilmesi, tedaviye GLP-1RA eklenmesi insülin tedavisine yanıtı arttırabilir. İnsülin tedavi yetersizliği durumunda tedaviye pioglitazon, SGLT2 inhibitörü veya DPP4-inhibitörü eklenmesi seçilmiş bir grup hastada düşünülebilir.

İnsulin tedavi uyumsuzluğu

Farklı ülkelerden rapor edilen kontrollü ve gözlemsel klinik çalışmalarda insulin tedavisinin bırakılması veya tedaviye uyumsuzluk sıklığı %19-44 arasında rapor edilmiştir. İlk kez insulin tedavisine başlayan hastaların 3'te biri insulin tedavisini uzun dönemde bırakmakta, insulin tedavi uyumsuzluğu (injesiyon atlama oranları) % 60'a kadar çıkmakta düzenli olarak doz atlama %20 sıklıkta izlenmektedir. Ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada ilk kez insulin tedavisi başlanan hastalarda ilk 3 ayda tedaviyi tamamen bırakma oranı %23, haftada en az bir kez doz atlama sıklığı %21 olarak bulunmuştur. İnsulin tedavisini bırakan hastaların çoğu insülini kendi istekleri ile, kan şekeri normale gelmesi, yakınlarının önerisi gibi gerekçelerle bırakmışlardır. İnjesiyon sayısı, diyabet süresinin uzunluğu tedavi uyumunu olumsuz etkilemektedir. Tek başına İnsülin tedavisine uyumsuzluk, doz atlanması, HbA1c düzeylerini %1 civarı arttırmaktadır. Basitleştirilmiş tedavi rejimleri, injesiyon sayısının azaltılması, hipoglisemi ve kilo alımını arttırmayan insulinlerin tercih edilmesi insulin tedavisine uyumu arttırabilir.

Şiddetli insulin direnci

Tip 2 diyabetik hastalarda şiddetli insülin direncinin varlığı, yüksek doz insulin ihtiyaca ve kötü glisemik yol açar. Günde 2 IU /kg veya 200 IU /gün insulin ihtiyacı olan hastaların şiddetli insulin direnci nedenleri açısından incelenmesi gereklidir. İnsülin direncini arttıran nedenler arasında sıklıkla ilaçlar (steroid, proteaz inhibitörleri, antipsikotikler, kalsinörin inhibitörleri, oral

5-3 İNSÜLİN TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ VE YANITSIZLIK

kontraseptifler) ve endokrin hastalıklar (akromegali, tirotoksikoz, cushing, feokromasitoma) izlenmektedir. Şiddetli insulin direnci olan hastaların tedavisinde mümkünse altta yatan nedenin tedavisi veya neden olan ilaçların kesilmesi/değiştirilmesi ilk aşamadır. Bu hastaların çoğu yüksek dozda insulin kullanmalarına rağmen glisemik kontrolleri yetersizdir. Hipolisemi ve kilo alımı riskleri yüksektir. Bu grup hastada insülin tedavisine ek olarak metformin, pioglitazone, SGLT2-İ veya GLP-1A tedaviye eklenmesi tartışılmaktadır.

Günde 200 IU den fazla insülin kullananlarda injeksiyon problemleri yaşanmaktadır. U-100 konsantrasyondaki insülinleri, tek injeksiyonda uygulamak olası değildir çünkü tek injeksiyonda insülin kalemleri 60-80 IU, insulin enjektörleri ise 100 IU uygulayabilmektedir. Ayrıca s.c >1ml volüm uygulanması ağır ve insulin emiliminde değişikliğe yol açar. Konsantre insulin kullanımı ilaç uygulamasını bu vakalarda injeksiyon sayısını azaltıp tedavi uyumunu kolaylaştırır. U-500 kristalize, U-200 Lyspro, U-300 glarjin daha düşük volümlerde injeksiyon olanağı sağlamaktadır. Birkaç klinik çalışmada şiddetli insulin direnci olanlarda U 100 den U 500 insüline geçilmesinin HbA1c düzeyini %1.59 azalttığı, glisemik kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir.

Şiddetli insulin direnci olan hastalarda tedaviye pioglitazone eklenmesi U 500 ile kıyaslandığında insulin dozunda 12 IU azalmaya yol açmış tek başına U500 tedavisi ile benzer HbA1c düzeyleri izlenmiştir. Bunun yanısıra tedaviye pioglitazon eklendiğinde U500 insülin tedavisi ile benzer oranda kilo alımı rapor edilmektedir. Şiddetli insülin direnci olan vakalarda tedaviye pioglitazon eklenmesi glisemik kontrole ek katkısının olmaması ve olası kalp yetmezliği, kilo alımı gibi yan etkilerinin olması nedenleri ile kısıtlı bir grup hastada düşünülebilir. Tedaviye GLP-1A eklenmesi insulin ihtiyacını azaltabilmektedir. Bir klinik çalışmada yüksek doz insulin ihtiyacı olan tip 2 diyabetik vakalarda tedaviye Liraglutid eklenmesi insulin ihtiyacında %34 azalma ve anlamlı kilo kaybı yapmıştır. SGLT2-İ insulin tedavisine eklenmesi HbA1c de %0.4-0.5 oranında düşüşe insülin dozların 8-11 IU azalmasına yol açmaktadır. Ancak mevcut veri şiddetli insulin direnci olan vakalarda kullanımını önermek için yeterli değildir. DPP4-İ'nin

insulin tedavisine eklenmesi HbA1c düzeyini %0.4-0.6 oranında düşürebilmektedir ancak şiddetli insulin direnci olan tip 2 diyabetik hastalar için insülin pompası kullanımı gündeme gelebilir.

İnsulin injeksiyonu ile ilişkili sorunlar

Lipodistrofi insulin kullanan hastalarda uygunsuz insulin injeksiyon tekniğinden kaynaklanan cilt problemleridir. İnsülin injeksiyonuna bağlı olarak lipohipertrofi lipoatrofiden daha sık görülür. Lipodistrofiler Insulinin farmokokinetik ve farmakodinamiğinde değişikliğe yol açar. Lipodistrofik lezyona injeksiyon yapımına devam edilmesi halinde büyük glisemik dalgalamalar, beklenmedik hipoglisemiler bunlara bağlı kötü glisemik kontrol kaçınılmazdır. Hastanın insulin tekniği açısından eğitimi, insulin injeksiyon yerlerinin değiştirilmesi, ince/kısa iğne kullanılması, insulin analoglarının tercih edilmesi lipohipertrofinin tedavisinde önerilen yöntemlerdir. Diyabetik hastalarda insulin allerjisi insülin injeksiyonundan hemen sonra ortaya çıkan farklı şiddetlerde lokal veya generalize ürtiker, angioödem, hipotansiyon, dispne gibi allerjik reaksiyonlardır. İnsülin allerjisi günümüzde ender rastalanan bir komplikasyondur. Rekombinant insülin ve analog insülin kullanımının yaygınlaşması ile allerjik reaksiyon sıklığı azalmıştır. Hafif şiddetteki reaksiyonlar dahi insülin tedavisinde yetersizlik ve glisemik kontrolün kötüleşmesine yol açabilir. İnsüline karşı şiddetli allerjik reaksiyon varlığında reaksiyonu oluşturan insülinin tekrar uygulanması söz konusu değildir. Tüm insülinlere karşı allerjik olan hastalarda desensitizasyon genel öneri olamamakla birlikte denenebilir.

Anti insulin antikor gelişimi

Analog insülinler dahil olmak üzere tüm insulinler anti-insülin otoantikor gelişimini tetikleyebilir. Anti-insülin antikorlarının glisemik kontrol üzerine olumsuz etki yapmadıkları bilinmesine rağmen vaka raporu olarak tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrolü olumsuz etkileyebileceği de rapor edilmiştir. İnsülin tedavisi sırasında gelişen anti-insülin antikorları tıpkı insulin otoimmün sendromunda olduğu gibi bağlanma kapasitesi yüksek affinitesi düşük antikorlardır, ender de olsa glisemik dalgalanma,

5-3 İNSÜLİN TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ VE YANITSIZLIK

postprandial hiperglisemi ve açlık hipoglisemilerine ender de olsa yol açabilir.

Özet

- İnsulin tedavisine yanıtızsızlık, insulin tedavisi altında yetersiz glisemik kontrol ve glisemik hedeflere ulaşılmasınıdır.
- En sık yanıtızsızlık nedenleri: insulin tedavisinin yoğunlaştırılmasında gecikme, yetersizlik ve tedavi uyumsuzluğudur.
- Yanıtızsızlık nedenlerinin araştırılması, insülin tedavi rejimlerinin basitleştirilmesi, hasta eğitime zaman ayrılması glisemik kontrolü olumlu yönde etkilemektedir.

6. BÖLÜM

İNSÜLİN TEDAVİSİ VE YAŞAM ŞEKLİ PLANLAMASI

BESLENME TEDAVİSİ

Giriş: Diyabetli bireyler için tedavinin en önemli unsurlarından biri beslenme programının planlanmasıdır. Diyabetik hastada tek bir beslenme şekli yoktur. En uygun beslenme programı kişiye özel yapılandırılır. Diyabet yönetiminde her birey beslenme tedavisi eğitimine katılmalı, sonrasında ise bu süreci kendi kendine yönetmeyi öğrenmelidir.

Diyabetli Bireylerde Beslenme Tedavisinin Amaçları

- Sağlıklı beslenme alışkanlığı kazandırmak,
- İdeal vücut ağırlığına ulaşmak ve kiloyu korumak,
- Diyabetin komplikasyonlarını önlemek,
- Gerekli besin öğelerini dengeli bir şekilde almak.

Beslenme Planı

Diyabetli bireylerde, KH, protein ve yağ için ideal olarak kanıtlanmış net bir kalori yüzdesi yoktur. Çeşitli beslenme tedavi modelleri kabul edilmektedir. Bu nedenle bireyin yeme düzeni, yaşı, fiziksel aktivite durumu ve metabolik hedefleri esas alınarak kişiye özel planlama yapılmalıdır. Kişinin kültürel durumu, gelenekleri, maddi durumu göz ardı edilmemelidir.

Akdeniz tipi beslenme, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diyeti ve sebze ağırlıklı beslenmenin diyabet üzerinde pozitif etkileri olduğu gözlemlenmiştir, ancak bu noktalarda yine bireysel menü planlamaya, kişiye özel hedeflere dikkat edilmelidir.

Bazı düşük KH beslenme planları üzerine yapılan araştırmalar, genellikle uzun vadeli sürdürülebilirlikle ilgili zorluklara işaret ettiğinden, beslenme planını doğru değerlendirmek ve kişiselleştirmek önemlidir. Bu beslenme planı hamileler, emziren anneler, yeme bozukluğu olanlar, böbrek hastaları, SGLT2-İ alan hastalar için ketoasidoz riskinden dolayı uygun olmayabilir.

Tip 1 diyabet beslenmesi için şu anda kanıtlanmış kesin bir çalışma yoktur. Tip 2 diyabet hastaları için ise porsiyon kontrolü ve sağlıklı

yiyecek seçimlerine dayalı, kilo yönetimine önem veren, basit ve etkili bir yaklaşım düşünülmelidir.

Diyabet tabağı yöntemi, temel menü planlama rehberliği sağlamak için yaygın olarak kullanılır ve KH tüketiminin nasıl kontrol edileceğini gösterir. Düşük KH ve bol sebze ağırlıklıdır.

Karbonhidrat

- Karbonhidrat alımında, sebzeler, meyveler, baklagiller, kepekli tahıllar ve süt ürünleri de dahil olmak üzere lif içeriği yüksek KH kaynakları tercih edilmelidir.
- Tip 1 diyabeti olan ve esnek bir insülin tedavi programı verilen tip 2 diyabet hastaları için, KH sayımının nasıl kullanılacağı hakkında, bazı durumlarda ise besinlerin protein ve yağ içeriği hakkında eğitim verilmelidir.
- Günlük insülin dozu sabit olan kişiler için, glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve hipoglisemi riskinin azaltılması için zamana ve miktara göre tutarlı bir KH alım şekli önerilmelidir.
- Diyabetli ve risk altındakilere, glisemi ve kiloyu kontrol etmek ve kalp damar hastalığı, ve yağlı karaciğer riskini azaltmak için şeker ile tatlandırılmış içeceklerden uzak durmaları ve ilave şeker içeren yiyecek tüketimini en aza indirmeleri önerilmelidir.

Protein

- Tip 2 diyabetli bireylerde, alınan proteinin, plazma glukoz konsantrasyonlarını arttırmadan birinci faz insülin yanıtını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle reaktif hipoglisemi oluşmasını önlemek için, proteinden zengin beslenmeli ve basit KH kaynaklarından kaçınılmalıdır.

Yağ

- Diyabetli insanlar için ideal toplam diyet yağı içeriği hakkındaki veriler yetersizdir.
- Tekli doymamış ve çoklu doymamış yağlardan zengin, Akdeniz tarzı bir diyetin öğelerini vurgulayan bir beslenme planının, glukoz metabolizmasını iyileştirdiği düşünülebilir.

Mikroblesinler

D vitamini, krom, selenyum gibi mineraller ve tarçın, aloe vera gibi baharatlar açısından henüz kanıtlanmış net bir veri yoktur.

Alkol

Diyabetik hastalarda alkol alımı kısıtlanmalıdır. Yetişkin kadınlar için günde bir ve yetişkin erkekler için günde iki kadehten fazla alkol sakıncalıdır. Alkol tüketimi, özellikle insülin veya insülin sekretegog alan diyabetli hastaları hipoglisemi açısından yüksek risk altında bırakabilir.

Sodyum

Diyabetik hastalar sodyum tüketimini 2-3 gram/gün ile sınırlamalıdır.

Besleyici Olmayan Tatlandırıcılar

Besleyici olmayan tatlandırıcılar, kalorili tatlandırıcılar yerine kullanıldığında alınan toplam kalori ve KH alımını azaltmasına rağmen tatlandırıcıların devamlı kullanımı önerilmemektedir.

Özet

- Diyabetik hastada tek bir beslenme şekli yoktur.
- Diyabetli bireylerde, KH, protein ve yağ için ideal olarak kanıtlanmış net bir kalori yüzdesi yoktur.
- Karbonhidrat alımında, sebzeler, meyveler, baklagiller, kepekli tahıllar ve süt ürünleri de dahil olmak üzere lif içeriği yüksek KH kaynakları tercih edilmelidir.
- Diyabetik hastalarda alkol alımı kısıtlanmalıdır.

KARBONHİDRAT SAYIMI

Giriş: Karbonhidrat sayımı ilk kez, 1990 yılında İngiltere’de yapılan DCCT çalışmasında kullanılmıştır. Çok merkezli 7 yıl süren bu çalışmada, 1441 tip 1 diyabetli hasta 2 gruba ayrılmış, yoğun insülin tedavisi (4 kez insülin/gün) ve geleneksel insülin tedavisi (2 kez

insülin/gün) yöntemleri karşılaştırılmıştır. Yoğun insülin tedavisinin kan şekeri düzenlemede ve komplikasyonları önlemede daha etkili olduğu gösterilmiş, KH sayımının da bu konuda yardımcı olduğu ve besin seçiminde esneklik oluşturduğu belirlenmiştir. Amerikan Diyabet Birliği ilk olarak 1994 yılında yayınladığı beslenme önerilerine, 'Karbonhidrat Sayım Yönetimi'ni de ilave etmiştir.

Karbonhidrat sayımı nedir?

Karbonhidrat sayımı kısaca bir öğün planlama yöntemidir. Karbonhidratlar, yiyecek ve içeceklerde bulunan ana besin öğelerinden biridir. Şeker, nişasta ve lif olarak 3'e ayrılır. Karbonhidratlar öğün sonrası kan şekeri ve insülin yükselmesine sebep olan temel besin maddeleridir. Gerekli toplam insülin miktarının öğündeki toplam KH miktarı ile orantılı olduğu ve KH cinsi ile bağlantılı olmadığı gösterilmiştir. Ancak beslenmeye eklenecek yağ, protein ve lif içeren besinler kan şekerinin daha yavaş yükselmesine neden olabilir.

Karbonhidrat sayımının amacı; KH sayımının amacı diyabetik bireyin öğünlerle alacağı KH miktarına karşılık gelecek insülin miktarının hesabını öğretmektir.

KH sayımı eğitimi 3 aşamadan oluşmaktadır. Bunlar;

Birinci Basamak (temel eğitim): Kan şekerini yükselten ana etmenin KH olduğu anlatılır. Yiyecek değişim ve porsiyon listeleri ile uygun miktarda KH alımı teşvik edilir.

Bu aşamada bireye besin grupları ve besinlerde ne miktarda karbonhidrat bulunduğu öğretilir.

Öğün planındaki karbonhidratların sayımı: Değişim/porsiyon sistemi kullanılarak, besinler üzerindeki etiketlerden yararlanılarak, kaynak liste veya kitaplardan yararlanılarak ve porsiyon tahmin ederek KH sayılır .

Su bardağı, çay bardağı, kupa, yemek kaşığı veya tatlı kaşığı, sıvıları ve katıları ölçen bir kap, mutfak terazisi besinleri ölçmek için kullanılacak araç-gereçlerdir. Besin gruplarının bir porsiyonlarının içerdiği KH miktarı aşağıdaki gibidir;

6-2 İNSÜLİN TEDAVİSİ VE YAŞAM ŞEKLİ PLANLAMASI

Besin Gruplarının Gram Cinsinden İçerdiği Karbonhidrat Miktarı	
<i>Tahıl Grubu</i>	
1 ince dilim ekmek (25 gr)	15 g KH
3 yemek kaşığı pilav-makarna	15 g KH
4 yemek kaşığı kurubaklagil	15 g KH
1 kepçe çorba	15 g KH
1 porsiyon meyve grubu	15 g KH
1 porsiyon sebze grubu (çiğ sebze ve nişastalı grup hariç)	6 g KH
1 porsiyon süt grubu	10 g KH
1,5 yemek kaşığı bal veya reçel	15 g KH

Örnek öğün yapılacak olursa;

Kahvaltı	Öğle yemeği
1 su bardağı süt (10 g KH)	2 tane köfte et (-)
1 haşlanmış yumurta (-)	6 yemek kaşığı makarna (30 g KH)
1 dilim peynir (-)	1 kase yoğurt (10 g KH)
2 dilim kepek ekmek (30 g KH) ↓	Çiğ salata (-) ↓
Toplam 40 g KH içerir.	Toplam 40 g KH içerir.

* Çiğ salata KH sayımına dahil edilmez.

* Aşırı yağlı besinlerin (özellikle et grubu) 3-4 saat sonraki PPG değerini etkileyebileceği unutulmamalıdır.

İkinci Basamak (orta düzey): Ana ve ara öğünlerde belirli bir düzey KH alınması gerektiği vurgulanır. Glisemik indeks ve glisemik yükün ne olduğu, kan şekerine nasıl etki ettiği, posa(lif) içeren besinlerin kan şekerine olan etkisi, besin etiket bilgilerinden tüketilen besindeki KH miktarını hesaplama (etiket okuma da denilebilir), alkol tüketiminin, egzersizin ve tatlandırıcıların kan

şekerine etkisi, protein ve yağların kan şekerine olan etkisi öğretilir. Kan şekeri değerleri arasında yorum yapma becerisi kazandırılır.

Üçüncü Basamak (ileri düzey): Öğün öncesi hızlı veya kısa etkili insülin enjeksiyonu veya insülin pompası kullanan diyabetliler, KH sayımının ileri aşamasına geçerek Karbonhidrat/İnsülin Oranı (KH/İ) hesaplamayı öğrenir.

KH/İ oranı; 1 ünite hızlı veya kısa etkili insülinin kaç gram KH'ı karşılayabileceğini gösterir. Birden fazla hesaplama yöntemi bulunur. Bunlar;

500 (analog-hızlı etkili insülin) veya 450 (kısa etkili insülin) sabit sayısı Günlük Total İnsülin Dozu (TİD)na (bolus+bazal) bölünerek hesaplanır. Bu hesap KH/İ oranının tahmini olarak belirlenmesini sağlar.

Örneğin günde 50 ünite insülin kullanan birey için KH/İ oranı = $500/50 = 10$ g; 1 ünite hızlı etkili insülin 10 g KH'ı karşılar.

Veya;

İnsülin duyarlılık faktörü (IDF) * 0,33(sabit değer) = KH/İ Oranı belirlenir.

Örneğin: IDF: 45 ise; KH/İ Oranı= $45 * 0,33 = 14,8 \approx 15$ g (1 ünite hızlı etkili insülin 15 g KH karşılar.) Son dönemlerde sık kullanılan yöntem ise bireysel olarak öğün bazında hesaplama yöntemidir. Burada kişinin besin tüketim kaydı ve kan şekeri incelenerek hesaplama yapılır.

İnsülin Duyarlılık Faktörü: 1 ünite hızlı veya kısa etkili insülinin azalttığı kan şekeri miktarı (mg/dl) olarak tanımlanır. Ekleme veya düzeltme faktörü olarak da adlandırılır.

İnsülin duyarlılık faktörü 1800 (analog-hızlı etkili için) veya 1500 (kısa etkili insülin) sabit rakamının total günlük insülin (TİD) bölünmesi ile hesaplanır. Bulunan değerler yakın kan şekeri takibi ile tekrar değerlendirilmelidir. IDF'de gün içinde ve farklı günlerde değişiklik gösterebilir.

Bütün anlatılanları bir örnekle özetleyecek olursak;

Kişinin alacağı toplam insülin miktarı= 50 Ü olsun (3*10 Ü aspart, 20 Ü glargine)

Yemek öncesi APG: 220 mg/dL çıkan kişinin hedef kan şekeri düzeyi 100 mg/dL'dir. Kişi öğünde toplam 40 gr KH alımı yapacaktır.

Kişinin KH/İ oranı: $500/50= 10$ gr

IDF= $1800/TİD= 1800/50= 36$ mg/dL

Kişi öğünde 40 gr KH alımı yaptığından dolayı yemek için yapacağı insülin dozu $40/10=4$ ünitedir.

Yüksek kan şekerini (KŞ) hedef düzeye getirmek için yapacağı insülin dozu;

220 (o an ölçülen yüksek KŞ değeri) – 100 (hedef kan şekeri değeri)= 120 mg/dL KŞ yüksekliği

$120/36$ (IDF)= $3,3$ Ü insülin

Sonuç olarak; 4 Ü insülin (yemek için yapacağımız) + $3,3$ Ü insülin (yüksek KŞ düşürmek için yapacağımız) = $7,3$ Ü insülin toplamda yapılacak olan dozdur.

Hesaplanan oran uygulandığında KŞ öğünden 3 saat sonra, öğün öncesi değere göre 30 mg/dL'den daha fazla artmamış ise oran doğru olarak kabul edilebilir. Aksi takdirde değişiklik yapılarak denemeye devam edilir. Bu oran belirlenirken ya da test edilirken öğünün KH ağırlıklı olması, protein ve yağ içeriğinin kısıtlı olmamasına dikkat edilmelidir.

Özet

- Karbonhidrat sayımı bir öğün planlama yöntemidir.
- Karbonhidratlar öğün sonrası kan şekeri ve insülin yükselmesine sebep olan temel besin maddeleridir.
- Bireye besin grupları ve besinlerde ne miktarda KH bulunduğu öğretilir.
- KH/İ oranı; 1 ünite hızlı veya kısa etkili insülinin kaç gram

KH karşılayabileceğini gösterir. KH/İ oranı; 500 (analog-hızlı etkili insülin) veya 450 (kısa etkili insülin) sabit sayısı TİD'ye (bolus+bazal) bölünerek hesaplanır.

- İnsülin duyarlılık faktörü: 1 ünite hızlı veya kısa etkili insülinin azalttığı kan şekeri miktarı (mg/dl) olarak tanımlanır.

EGZERSİZ PLANLAMASI

Giriş: Diyabetli bireylerde fiziksel aktivite ve düzenli egzersiz en az beslenme tedavisi ve ilaç tedavisi kadar faydalı ve gereklidir. Egzersiz insülin gereksinimini azaltır, etkisini artırır, kardiyovasküler sistemi, lipid profilini olumlu yönde etkiler, kas gücünü artırır. Kilo kontrolü sağlar, kendine güveni artırır. Ancak diyabetli bireyin insülin kullanması egzersiz esnasında ve sonrasında, kan glukoz düzeyinin korunmasında zorluklara yol açabilir. Özellikle egzersiz esnasında en sık rastlanan yan etkilerden olan hipoglisemi, birçok hastada egzersiz için en büyük engeldir. Çoğu egzersiz formunda, hem etkinlik sırasında, hem de istirahat periyodunda, saatler boyunca, insülin duyarlılığı artmaktadır. Ayrıca fiziksel aktivitenin türü, egzersizin günün değişik zamanlarında yapılması, bazen hafif bazen de yoğun olması, kullanılan insülin tedavi protokollerinin farklılığı, kişinin Tip 1 DM veya tip 2 DM olması, ek oral hipoglisemik ilaçların kullanılıyor olması, beta hücre rezervinin durumu, önerileri karmaşık hale getirebilir ve kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Yine de uygun insülin dozu ayarlamaları ve bazı durumlarda KH takviyesi sayesinde, kan şekeri düzeyleri egzersiz sırasında ve sonrasında daha iyi yönetilebilir. Ancak bu yazıda bahsedilen önerilerin güvenli bir egzersiz yönetimi için başlangıç noktası olarak kabul edilmesi, bireyselleştirilmesi ve bunun içinde diyabetli bireye ciddi vakit ayrılması gerekmektedir. Önerilerde bulunurken kişinin egzersizi yapma amacı ve hedefi bilinmelidir. Egzersiz kilo verme, zindelik, sosyal aktivite, yarışma amaçlı olabilir ki rekabet stresi bile kan şekeri regülasyonunu etkiler. Ayrıca hastanın kan şekeri düzeyini etkileyebilecek tüm faktörleri değerlendirme kapasitesi de değerlendirilmeli ve bu konuda kişide farkındalık yaratılmalıdır.

Egzersiz esnasında ve sonrasında karşılaşılan başlıca sorunlar;

Hipoglisemi: Egzersize bağlı hipoglisemi, tip 1 diyabetli kişilerde ve daha az oranda tip 2 diyabetli kişilerde karşılaşılan en yaygın sorundur. Bunun nedeni, çoğu egzersiz formunun, sadece etkinlik sırasında değil, aynı zamanda enerji depoları yenilenirken de, saatlerce insülin duyarlılığını arttırmasıdır. Hipoglisemik olaylar tipik olarak egzersizden 6–12 saat sonraya kadar görülebilir, hatta risk 48 saate kadar uzayabilir.

Hiperglisemi: Egzersizden önce veya egzersiz sırasında aşırı derecede KH tüketimi ve/veya agresif insülin azaltılması, hiperglisemiyi agra ve edebilir. Egzersize bağlı hiperglisemi, tip 1 diyabetlerde daha yaygındır. Tip 1 diyabetli bireylerin dolaşımalarında çok az insülin olduğunda, fiziksel aktivite sırasında aşırı bir kontrinsüliner hormon salınımı, zaten yüksek seviyelerde olan glikoz ve keton cisimlerini arttırarak, DKA'ye bile neden olabilir.

Kronik makro ve mikrokomplikasyonlar nedeniyle karşılaşılan sorunlar: Kısaca aşağıda bahsedilmiştir.

Egzersiz Öncesi Hastanın Değerlendirilmesi

Hastanın yaşına bakmaksızın glisemik kontrol, HbA1C ve kronik komplikasyonlar değerlendirilmelidir.

Kardiovasküler sistem: Sistem muayenesi yapılmalı ve aşağıdaki durumlarda efor testi uygulanmalıdır

- 35 yaşından büyük her diyabetlide
- 25 yaşından büyük ve diyabet süresi >10 yıl olan Tip 2 ve >15 yıl olan Tip 1 diyabetlilerde
- Koroner arter hastalığı risk faktörleri olanlarda
- Periferik damar hastalığı, mikrovasküler hastalık veya otonom nöropatisi olan kişilerde

Kardiovasküler otonom nöropatisi olan bireylerde, daha yüksek istirahat kalp hızı ve düşük maksimal kalp cevapları görülür. Bu durum, olgularda iskemi yanıtları da gölgelenebilir. Bu nedenle

egzersizde hipotansiyon ve ani ölüm riski artar. Termoregülasyonu sıkıntı olabilen olgularda, egzersiz sırasında uygun hidrasyon sağlanmalı, sıcak ve soğuk ortamlarda egzersizden kaçınılmalıdır. Ortostatik hipotansiyon varsa ani postür ve yön değişiklikleri içeren egzersizlerden kaçınılmalıdır.

Nörolojik ve kas iskelet sistemi ve ayak muayenesi: yaklar özel olarak değerlendirilmeli, uygun ayakkabı ve çorabın önemi vurgulanmalıdır. Periferik nöropatisi olan olgularda ayak ve bacaklarda oluşan duyu kaybı, yaralanma ve enfeksiyona neden olabilir. Bu kişilere yüzme, bisiklet, orta yoğunlukta ağırlık aktarma egzersizleri verilebilirken, koşu bandı, uzun süreli yürüme, hafif koşma ve step gibi egzersizlerden kaçınılmalıdır. Ayakta açık yara ve ayak ülseri olanlarda sandalye egzersizi, kol egzersizi verilebilir.

Retinopati: Proliferatif ve şiddetli nonproliferatif retinopatisi, maküla dejenerasyonu veya dekolman riski olan hastalarda intraoküler basıncı arttıran (Örneğin kan basıncını arttıran yüksek şiddetli aerobik ve direnç egzersizleri) baş aşağı aktiviteler, sıçrama ve sarsıcı aktiviteler önerilmez.

Nefropati: Fiziksel aktivite, akut idrar albümin atılımını artırabilir. Bununla birlikte, egzersizin diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesini arttırdığına dair hiçbir kanıt yoktur. Genel olarak diyabetik böbrek hastalığı olan kişiler için düşük ve orta şiddetli egzersizler önerilir, kan basıncı artımının olumsuz etkilerinden dolayı şiddetli egzersiz önerilmez. Diyalize giren ve renal transplantasyon olan hastalar da egzersizden yarar görür.

İnsülin kullanan diyabetiklerde önerilen egzersizler

Aerobik egzersizler: Büyük kas gruplarının tekrar tekrar ve sürekli hareketini içerir (Yürüyüş, bisiklet sürme, koşu ve yüzme gibi aktiviteler). Temel olarak aerobik enerji üreten sistemlere dayanır. Hem tip 1, hem de tip 2 diyabette endotel fonksiyonunu, lipid profilini ve kardiorespiratuar fonksiyonları olumlu etkiler, insülin duyarlılığını artırır.

Direnç Egzersizleri: Serbest ağırlık, ağırlık makineleri, vücut ağırlığı veya elastik direnç bantları ile yapılan egzersizleri içerir.

Direnç egzersizinin tip 1 diyabette glisemik kontrol üzerindeki etkisi belirsizdir. Bir egzersiz seansında direnç ve aerobik egzersiz yapıldığında, ilk önce direnç egzersizi yapılması, önce aerobik egzersiz yapılmasına kıyasla daha az hipoglisemiye neden olur. Tip 2 diyabetli bireylerde ise direnç egzersizi glisemik kontrol, insülin direnci, yağ kitlesi, kan basıncı, kas gücü ve yağsız vücut kitlesini iyileştirir.

Esneklik ve Denge Egzersizleri: Özellikle yaşlı diyabetiklerde, ileri glikasyon son ürünlerinden kaynaklanan eklem hareketlerinde sınırlanma sık görülür. Germe egzersizi, eklem çevresindeki hareket aralığını ve esnekliğini artırır, ancak glisemik kontrolü etkilemez. Denge eğitimi, periferik nöropati mevcut olsa bile dengeyi ve yürüyüşü iyileştirerek, düşme riskini azaltabilir. Tai chi ve yoga gibi aktiviteler esneklik, denge ve direnç aktivitelerini birleştirir.

Egzersizin planlanması ve genel öneriler

- Üzerinde diyabetik olduğunu belirten, görünür şekilde, takı, bilezik, kimlik kartı vs olmalıdır.
- Egzersizin hangi saatte yapılacağına dair görüş birliği yoktur. Yine de aç karnına veya yemekten hemen sonra tavsiye edilmez. Yemeklerden 1-3 saat sonra uygundur.
- Haftada en az 3 gün ve toplamda 150 dakika olacak şekilde orta yoğunlukta (egzersiz sırasındaki kalp hızı, maximum kalp hızının % 60-75, yaşlılarda % 50-70 olacak şekilde) planlanmalıdır. Egzersizler arasında en fazla 2 gün boşluk olmalıdır. Haftada 2 gün direnç egzersizi eklenmesi de faydalıdır. (maximum kalp hızı 220-yaş)
- Egzersize hafif şiddetle başlanmalı yavaş yavaş artırılmalıdır.
- Egzersiz yaparken göğüste sıkıntı, ağırlık hissi, ağrı, ciddi nefes darlığı, başdönmesi, denge kaybı gelişirse egzersiz hemen sonlandırılmalıdır.
- Hasta yanında hipoglisemi riskine karşı, glukoz tablet/jel, kesme şeker vs bulundurmalıdır.
- Egzersiz öncesi mutlaka kan şekeri ölçülmelidir. Kan şekeri takibi, egzersiz esnasında ve egzersizden sonraki 12. saate kadar gerekebilir.

- Egzersiz öncesi kan glukozu için hedef ideal aralık 90-250 mg / dl'dir.
- Kan şekeri 250 mg/dl üzerinde ise keton bakılır. Keton negatif ise ve hasta kendini iyi hissediyorsa, yeterli hidrasyon sağlanarak, egzersize izin verilebilir. Keton pozitif ise negatif olana kadarı beklenmelidir.
- Kan şekeri 90 mg/dl altında ise 15-30 gr KH verilmelidir.
- Egzersiz yapılan ekstremiteye insülin uygulanmamalıdır.
- Egzersizin planlı bir şekilde günün aynı saatlerinde, aynı süre ve şekilde planlanması, insülin dozu ve ilave KH kararlarını kolaylaştırır ve riskleri minimuma indirir.

İnsülin kullanan diyabetiklerde egzersiz için öneriler

- İnsülin dozunu ayarlama
- Ek KH alımı

İnsülin dozlarını ayarlama: Bugüne kadar yayınlanan literatürlerin çoğu, tip 1 diyabetli hastalarda egzersiz için ayar stratejileri üzerine yoğunlaşmaktadır. Ancak tip 2 diyabetik hastalarda da, aerobik egzersizin, kan şekeri düzeyine etkisi vardır ve bazı öneriler tip 2 diyabetiklere de uygulanabilir (Tablo 2). Özellikle aerobik egzersiz esnasında hipoglisemi riski artar ve bu nedenle, bu koşullarda kan şekeri seviyelerini daha iyi yönetmek için spesifik insülin dozu azaltılması gerekir (bolus ve / veya bazal insülin). Bu egzersize özgü insülin dozu azaltmaları, sıklıkla, dolaşımdaki insülin seviyelerinin egzersiz başlangıcında düşmesine izin vermek için, egzersiz başlama zamanından önce uygulanır. Keza bu doz azaltması egzersiz bitiminden sonra 48 saate kadar uzayabilen insülin duyarlılığında artışa izin vermek içinde gereklidir. Tip 1 diyabetli hastalar için, tek bir egzersiz patlaması, tipik olarak, sonraki 12 ila 24 saat boyunca insülin ihtiyaçlarını azaltır.

İnsülin kullanan diyabetik bireyler, diyabetlerini yönetmek için, sadece bazal insülin, çoklu insülin, karışık insülin veya CSII kullanıyor olabilir. Önerilen ayarlamalar, kişinin kullandığı insülinler, hatta ek ilaçları dikkate alınarak yapılmalıdır.

Bolus İnsülin Ayarları

Bolus insülin ayarları insülin pompası kullanan veya çoklu doz insülin kullanan diyabetiklerde tek başına veya bazal insülin dozu ayarı ile birlikte kullanılabilir. Bolus insülin ayarlaması egzersizin tipi, zamanlaması, süresi ve yoğunluğu göz önünde bulundurularak yapılması gerekir (Tablo 1). Yemek sonrası 1-3 saat içinde aerobik egzersiz yapıldığında bolus insülin azaltılmalıdır. Egzersize başlama zamanı gecikirse veya insülin azaltılması fazla yapılırsa kan şekeri düzeyinde artış olabileceği gibi, tersine egzersiz öncesi insülin azaltımı yetersizse kan şekeri seviyelerinde düşme yaşanabilir. Bu durumda 15-30 gr/saat ek KH ilavesi gerekebilir.

Yüksek yoğunluklu egzersizlerin ve bazı karışık (aerobik/ anaerobik) aktivitelerin, kontrregüler hormonlardaki yükselmeler nedeniyle, hipoglisemi riski daha azdır. Bu nedenle daha küçük bir bolus insülin doz azaltımı gerektirir. Sprint ve ağırlık antrenmanı, insülin dozu azaltımını gerektirmeyebilir, çünkü kullanılan enerji sistemleri anaerobiktir. Orta şiddette aerobik egzersizden önce kısa yoğun anaerobik egzersiz (örneğin 4-10 saniyelik sprint), egzersizin neden olduğu hipoglisemi olasılığını azaltabilir.

Tablo 1: Postprandial egzersiz için bolus insülin ayarı (Zaharieva DP, Riddell MC. Insulin management strategies for exercise in diabetes. Can J Diabetes 41 (2017) 507-516)

	Egzersiz öncesi yemek		Egzersiz sonrası yemek
	Egzersiz süresi (~ 30 dakika)	Egzersiz süresi (~ 60 dakika)	
Aerobik: Orta-siddetli yoğunlukta Sürekli egzersiz	% 25- 50 bolus azaltma	% 50-75 bolus azaltma	% 50'ye kadar bolus azaltma
Rezistans: Ağırlık kaldırma	Tipik olarak azaltma yapılmaz	% 25- 50 bolus azaltma	Bolusta değişiklik yapılmaz
Kısa yoğunluklu anaerobik: (sprint, güçlendirici)	Uygulanamaz (egzersiz sadece birkaç dakika içinde sonlanır)	Uygulanamaz (egzersiz sadece birkaç dakika içinde sonlanır)	Eğer hiperglisemik ise küçük (~%50) bolus düzeltme*
Karışık Egzersiz Aralıklı aerobik ve anaerobik	% 25 bolus azaltma	% 50 bolus azaltma	% 50'ye kadar bolus azaltma

Bu özet tablo, prandial (bolus) insülin ayarları yapılan tip 1 diyabet hastalarında yapılan çalışmalara dayanmaktadır.

*Egzersiz sonrası hipoglisemiye karşı, özellikle gece boyunca korunmaya yardımcı olmak için sürekli izleme gerektirir.

Bazal İnsülin Ayarları

Bazal insülin doz ayarı, egzersizin kendisi cilt altı insülin emilimini arttırabileceğinden, yapılacak aerobik egzersiz öncesinde iyi yapılmalıdır. Yemekten ≥ 3 saat sonra veya açlık durumunda egzersiz yapılacaksa doz ayarlanmalıdır. İnsülin pompası olan hastalar için, bazal insülin ayarlaması (Tablo 3), çoklu doz insülin kullanan hastalardan farklı ve kolaydır (Tablo 2). Ultra uzun etkili insülin (degludec) kullanan kişiler için, glisemik etki uzayacağından egzersiz için bazal ayarlamalar genellikle önerilmez. Ultra uzun etkili bazal insülin kullanan hastalarda egzersize uyum sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çoklu Doz İnsülin Kullanan Hastalarda İnsülin Ayarı

Çoklu doz insülin alan hastalarda yapılan s.c bazal insülin, gün boyu kan şekeri düzeyini etkilediğinden, egzersiz için ayarlamalar daha kısıtlıdır. Uzun etkili insülini sabah ve akşam dozuna bölmeyi tercih eden hastalar, egzersiz öncesi sabah dozunu düşürebilir. Yoğun egzersiz sonrası, geç başlangıçlı hipoglisemiye karşı korunmak için de, egzersizden sonraki gece, yatmadan önce % 10 ila % 20 oranında bazal insülinde ilave bir azalma uygulanmalıdır. Genel olarak, uzun süre etkili olan insülin analogları, alışılmadık derecede fiziksel olarak aktif bir günün (ör. Spor kampları, turnuvalar, yürüyüş / trekking, uzun mesafeli koşu veya bir bisiklet etkinliği) beklentisiyle % 20 ila % 30 azaltılabilir (Tablo 2). Yatmadan önce tek doz uzun etkili insülin kullanan kişiler, bazal insülin ayarlarını, alışılmadık derecede aktif bir günden önceki akşam yapması gerekir. Sabahları tek doz uzun etkili insülin kullanıyorsa, bu ayarlama aynı sabah dozunda yapılmalıdır.

Planlanan egzersizin yemekten 1 ila 3 saat sonra gerçekleştiği durumlarda, çoklu doz alan hastalar için bolus insülin ayarları tercih edilir (Tablo 1).

Tablo 2 : Çoklu doz insülin kullanan hastalarda bazal insülin ayarları (Zaharieva DP, Riddell MC. Insulin management strategies for exercise in diabetes. Can J Diabetes 41 (2017) 507-516)

	Tek egzersiz (60 dakikaya kadar)	Olağandışı aktif gün (≥90 dakika)
Aerobik: Orta şiddetli yoğunlukta sürekli egzersiz	Azaltma yapılmaz	% 20-30 uzun etkili insülinde azaltma*
Rezistans: ağırlık kaldırma: kısa yoğunluklu anaerobik: (sprint, güçlendirici)	Azaltma yapılmaz Uygulanamaz (egzersiz sadece birkaç dakika içinde sonlanır)	% 10-20 uzun etkili insülinde azaltma* Uygulanamaz (egzersiz sadece birkaç dakika içinde sonlanır)
Karışık Egzersiz aralıklı aerobik ve anaerobik:	Azaltma yapılmaz	% 20-30 uzun etkili insülinde azaltma*

Bu özet tablo, tip 1 diyabetli hastalarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır, ancak bu öneriler tip 2 diyabetli hastalara da uygulanabilir.

* Bu sadece uzun etkili (insülin glarjin, detemir) ve orta etkili (nötr protamin Hagedorn) insülinler için geçerlidir. Bölünmüş dozlu bazal insülin rejimindeki hastalar, egzersize bağlı hipoglisemiye karşı korumak için sabah bazal dozunu azaltabilir ve gece hipoglisemisine karşı daha fazla koruma sağlamak için akşam dozunu düşürebilir.

İnsülin Pompası Kullanan Hastalarda İnsülin Ayarı

İnsülin pompası olan hastalar için, bazal insülin azalması, ideal olarak planlanan aktiviteden 60- 90 dakika önce yapılmalıdır (Tablo 3). Örneğin, eğer aerobik egzersiz 30 dakikadan daha uzun sürecekse ve kan şekeri konsantrasyonları normal aralığa yakınsa (90-144 mg / dL), egzersiz başlamadan 90 dakika önce bazal insülinde % 50 ila % 80'lik bir azalma önerilmektedir. Aerobik egzersizden sonra noktürnal hipoglisemiye önlemek için ise, gece yatış zamanı başlamak üzere 6 saat süreyle bazal insülinde % 20 azaltma önerilmektedir. Direnç egzersizlerin de (örneğin ağırlık kaldırma), ertesi sabah erken saatlerde daha sık hipoglisemiye neden olma eğilimi vardır.

İnsülin pompası kullanan hastalarda yemekten sonraki 1-3 saat içinde egzersiz yapılacaksa, bolus insülin dozlarında Tablo 1 deki gibi ayarlama yapılmalıdır.

Basketbol veya temaslı sporlar gibi bazı sporlarda, yarışma sırasında pompa ve diğer aletleri takmak sakıncalı olabilir.

Tablo 3: İnsülin pompası kullanan hastalarda bazal insülin ayarlaması (Zaharieva DP, Riddell MC. Insulin management strategies for exercise in diabetes. Can J Diabetes 41 (2017) 507-516)

	Egzersiz (~ 30 dakika)	Egzersiz (~ 60 dakika)	Egzersiz sonrası
Aerobik: orta-siddetli yoğunlukta Sürekli egzersiz	Egzersizden 60-90 dak. önce bazal %50 azaltma veya egzersiz başlangıcında % 100 bazal azaltma*	Egzersizden 60-90 dak. önce bazal %50 -80 azaltma veya egzersiz başlangıcında % 100 bazal azaltma*	Gece yatma zamanından itibaren 6 saat boyunca % 20 bazal azaltma

<p>Rezistans: ağırlık kaldırma: kısa yoğunluklu anaerobik: (sprint, güçlendirici)</p>	<p>Tipik olarak azaltma yapılmaz Uygulanamaz (egzersiz sadece birkaç dakika içinde sonlanır)</p>	<p>Egzersizden 60-90 dak. önce bazal %50 azaltma Uygulanamaz (egzersiz sadece birkaç dakika içinde sonlanır)</p>	<p>Gece yatma zamanından itibaren 6 saat boyunca % 20 bazal azaltma Tipik olarak azaltma yapılmaz[∞]</p>
<p>Karışık Egzersiz: aralıklı aerobik ve anaerobik:</p>	<p>Egzersiz başlangıcında % 100 bazal azaltma*</p>	<p>Egzersizden 60-90 dak. önce bazal %50 azaltma veya egzersiz başlangıcında % 100 bazal azaltma*</p>	<p>Gece yatma zamanından itibaren 6 saat boyunca % 20 bazal azaltma</p>

*Karbonhidrat gerekli olabilir, çünkü aktivite sırasında insülin seviyeleri yeterince hızlı düşmeyebilir.

∞ Egzersiz sonrası hiperglisemi, bazal oran değişikliği yerine bolus insülin düzeltilmesi ile tedavi edilmelidir.

Egzersiz İçin Karbonhidrat Alımı

Egzersizle ilişkili hipoglisemiyi azaltmak için özellikle kişinin kilo sorunu yoksa ve amaç kilo kaybı değilse, ek KH alımı daha basit bir yaklaşım olarak düşünülebilir (Tablo 4). Diyabetik bireylerde de genel popülasyondaki gibi, egzersiz esnasında KH ihtiyacı artmıştır. Genellikle egzersizin tipine göre KH ihtiyacı 0.5-1.5 gr/kg/saat dir. Örneğin saatte 0.9 g/kg KH ihtiyacı olan 55 kg lık bir tenis oyuncusu saatlik aktivite başına 50 gr KH almalıdır. Bu KH, spor içecekleri, meyve suyu veya meyve dahil, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, çeşitli şekillerde tüketilebilir. Egzersiz uzadığında (>30 dakika) egzersiz esnasında ek KH alınmalıdır.

6-3 İNSÜLİN TEDAVİSİ VE YAŞAM ŞEKLİ PLANLAMASI

Tablo 4: Egzersiz İçin Karbonhidrat Alımı

Egzersiz öncesi kan şekeri	Karbonhidrat alımı veya başka bir işlem
<90 mg / dL	<p>Bireysel ve amaçlanan aktivitenin boyutuna bağlı olarak, egzersiz başlamadan önce 15–30 g hızlı etkili KH; Süresi kısa (<30 dakika) veya çok yüksek yoğunlukta olan (ağırlık çalışması, aralık çalışması vb.) bazı faaliyetler herhangi bir ek KH alımı gerektirmeyebilir.</p> <p>Orta derecede yoğunluğa sahip uzun süreli aktiviteler için, kan şekeri test sonuçlarına bağlı olarak, gerektiği kadar ilave KH (egzersiz saatinde 0.5-1.0 g / kg) tüketin.</p>
90-150 mg /dL	<p>Egzersiz türüne ve aktif insülin miktarına bağlı olarak, çoğu egzersizin başlangıcında (egzersiz saatinde 0,5–1,0 g / kg/saat) KH tüketmeye başlayın</p>
150-250 mg/dL	<p>Egzersiz başlatın ve kan glukoz seviyeleri <150 mg / dL (<8.3 mmol / L) olana kadar KH tüketimini geciktirin.</p>
250–350 mg/dL	<p>Ketonları test edin. Orta ila büyük miktarlarda keton varsa, herhangi bir egzersiz yapmayın.</p> <p>Hafif-orta şiddette egzersiz başlatmak. Yoğun egzersiz hiperglisemiye artırabileceği için, glikoz seviyeleri <250 mg / dL olana kadar yoğun egzersiz ertelenmelidir.</p>
≥350 mg / dL	<p>Ketonları test edin. Orta ila büyük miktarlarda keton varsa, herhangi bir egzersiz yapmayın.</p> <p>Ketonlar negatifse veya eser miktarda ise, aktif insülin durumuna bağlı olarak egzersizden önce konservatif insülin düzeltmesini (örn.% 50 düzeltme) düşünün.</p> <p>Hafif-orta derecede egzersiz başlatmak ve glukoz seviyeleri düşene kadar yoğun egzersiz yapmaktan kaçının.</p>

Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016;39:2065-2079

Aktivite ile sürekli glukoz takip sistemlerinin kullanımı: CGM, tip 1 diyabette egzersize bağlı hipoglisemi korkusunu, kullanıcıların hipoglisemiyi daha erken fark etmesini ve tedavi etmesini sağlayan kan şekeri ölçümleri sağlayarak azaltabilir. Egzersizin kendisi CGM sensörünün doğruluğunu bir dereceye kadar etkileyebilir. Ancak gerçek zamanlı güvenilir CGM kullanımı, bireylere değiştirilmiş KH alımı ve / veya insülin dozu ayarlamaları doğrultusunda önerileri titre etme yeteneği sağlayacak, ince ayar yapmasına yardımcı olacaktır.

Özet

- Egzersizin aç karnına veya yemekten hemen sonra tavsiye edilmez. Yemeklerden 1-3 saat sonra uygundur.
- Yemek sonrası 1-3 saat içerisinde aerobik egzersiz yapıldığında bolus insülin dozu azaltılması yapılmalıdır.
- Yemekten 3 veya daha fazla saat sonra veya açlık durumunda egzersiz yapılırsa bazal insülin dozu azaltılmalıdır.
- Bir gün süresince aktif egzersiz(spor kampları, trekking, uzun mesafeli yürüyüş, koşu, bisiklet) yapılma durumunda bazal insülinler %20-30 oranında azaltılmalıdır.
- Uzun süreli aerobik aktivite durumunda, egzersiz sonrası gece hipoglisemisine karşı koruma sağlamak için, bazal insülin % 10-20 oranında azaltılmalıdır.
- Bir egzersiz seansında direnç egzersizin öne alınması ilk önce direnç egzersizi yapılması, önce aerobik egzersizin yapılmasından daha az hipoglisemiye neden olur.



KISALTMALAR

KISALTMALAR

Asp: İnsulin Aspart

AGE: İleri glukolizasyon son ürünleri

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği

HbA1c: Glikozile hemoglobin A1c

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists)

ADA: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)

APG: Açlık plazma glukozu

CGM: Sürekli glukoz takibi (continuous glucose monitoring)

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DM: Diabetes mellitus

DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri

EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi (Food and Drug Administration)

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GİK: Glukoz-insülin-potasyum solüsyonu

GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 reseptör agonistleri (glucagon-like peptide-1 receptor agonists)

HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum

Ideg: Degludec insülin

IdegAsp: insülin Aspart + Degludec insülin

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin like growth factor-1)

i.m.: İnamüsküler

i.v.: İntravenöz

IDF: İnsülin düzeltme (duyarlılık) faktörü

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KH: Karbonhidrat

KH/İ: Karbonhidrat /İnsülin oranı

kkal: Kilokalori

NPH: Neutral protamine hagedorn ya da isophane

OAD: Oral antidiyabetik ilaçlar (oral antidiabetic drugs)

PG: Plazma glukoz

PGDM: Pregestasyonel diabetes mellitus

PPG: Postprandiyal glukoz

s.c.: Subkutan

SCİİ: Cilt altı insülin infüzyonu

SGLT2-İ: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri

TBT: Tıbbi beslenme tedavisi

TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TİĐ: Günlük toplam insülin dozu

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

KAYNAKÇA

2-Barlow J, Krassas G. Improving management of type 2 diabetes – findings of the Type2Care clinical audit. Aust Fam Physician. 2013; 42(1–2):57.

AADE (American Association of Diabetes Educators) White Paper. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII). Issued June 6, 2014.

Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. ' The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration and influential factors. Pediatr Diabetes 2006;7:101-107.

ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 60: pregestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2005;105:675.

ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. Obstetrics and gynecology. 2018;132(6):e228.

Adroque HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. JAMA 1989;262:2108.

Albright A L. Diyabet. Erhman J K, Gordon P M, Visich P, Keteyian S j, (ed). Klinik Egzersiz Fizyolojisi, Arıkan H, Ergun N, Şçdinçler A R, Tuğay B U. (Çev/ed), İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık, İstanbul 2018; s 91.

Alphan ME. Diyabetin Beslenme Tedavisinde Karbonhidrat Sayımı. Ankara Nobel Tıp Kitabevi, 2008, Ankara.

Alphan ME. Hastalıklarda beslenme tedavisi, Hatipoğlu yayınevi, Ankara, 2017.

Alsaleh FM, Smith FJ, Taylor KM. Experiences of children/young people and their parents, using insulin pump therapy for the management of type 1 diabetes: qualitative review. J Clin Pharm Ther 2012;37:140-7.

American Diabetes Association AD. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Apr 17];42(Supplement 1):S165.

American Diabetes Association: Physical Activity /Exercise and Diabetes. Diabetes Care 2004; 27 (suppl 1): S58.

American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2019; 42 (suppl 1): S46.

American Diabetes Association:Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2019; 42 (suppl 1): S51.

American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019 Jan;42(Suppl 1):S173.

American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019 Jan;42(Suppl 1):S173.

American Diabetes Association. Older Adults: Standarts of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42 (Suppl 1):S139-47.

American Diabetes Association. Pharmacological approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes Care.2018;41(Suppl 1):S73.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017: pharmacologic approaches to glycemic treatment. Diabetes Care, 2017; 40(suppl 1):S64.

Anderson JA, Adkinson NF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA 1987; 258: 2891.

Araz M , Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2016;9(2):89.

Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, et al. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. Diabetes Care 2006, 29:334.

Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, et al. Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. 2021 Apr 19;dc202877. doi: 10.2337/dc20-2877

Barennes H, Valea I, Nagot N, et al. Sublingual sugar administration as an alternative to intravenous dextrose administration to correct hypoglycemia among children in the tropics. Pediatrics 2005; 116:e648.

Barker P, Creasey PE, Dhatariya K, et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes Anaesthesia. 2015 Dec;70(12):1427.

Baur X, Bossert J, Koops F. IgE-mediated allergy to recombinant human insulin in a diabetic. Allergy. 2003;58(7):676.

Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glyceimic control at steady state compared with insulin glargine 100Units · mL⁻¹. *Diabetes Care*. 2015 Apr;38(4):637-43. doi: 10.2337/dc14-0006. Epub 2014 Aug 22.

Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insülin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glyceimic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹. *Diabetes Care*. 2015 Apr;38(4):637.

Becker RH, Frick AD. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47:7.

Berard L, Bonnemaire M, Mical M, et al. Insights into optimal basal insulin titration in type 2 diabetes: Results of a quantitative survey. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:301.

Bia M, Adey DB, Bloom RD. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:189.

Biester T, Kordonouri O, Danne T. Pharmacological Properties of Faster-Acting Insulin Aspart. *Curr Diab Rep* 2017; 17:101.

Blumer I, Clement M. Type 2 diabetes, hypoglycemia, and basal insulins: ongoing challenges. *Clin Ther*. 2017;39(8S2):S1

Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227-4249.

Boehm BO. Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Eur j Intern Med* 2004;15:496

Boerner B, Shivaswamy V, Goldner W, et al. Management of the hospitalized transplant patient. *Curr Diab Rep*. 2015;15:585.

Bravis V, Hui E, Salih S et al. Ramadan Education and Awareness in Diabetes (READ) programme for Muslims with Type 2 diabetes who fast during Ramadan. *Diabet Med* 2010;27:327-31.

Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, et al. Continuous monitoring of circadian glyceimic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96:1789.

Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-12

Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, et al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 1995;18:1187.

Buysman EK, Fan T, Blauer-Peterson C, et al. Glycaemic impact of treatment intensification in patients with type 2 diabetes uncontrolled with oral antidiabetes drugs or basal insulin. 2018 11;1(3):

Carlson JN, Schunder-Tatzber S, Neilson CJ, et al. Dietary sugars versus glucose tablets for first-aid treatment of symptomatic hypoglycaemia in awake patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2017; 34:100.

Cartwright A, Wallymahmed M, Macfalane IA, et al. The outcome of brittle type 1 diabetes—a 20 year study. *Q J Med* 2011; 104:575.

Castellano E, Attanasio R, Giagulli VA, et al. The basal to total insulin ratio in outpatients with diabetes on basal-bolus regimen. *Diabetes Metab Disord.* 2018; 17: 393.

Ceriello A. The emerging challenge in diabetes : the 'metabolic memory' *Vasc. Pharmacol.* 2012;57:133.

Chan JL, Abrahamson M J. Pharmacological management of type 2 diabetes mellitus. *Rational for rational use of insulin.* *Mayo Clin Proc* 2003;78:459.

Chantelau E, Lange G, Sonnenberg GE, et al. Acute cutaneous complications and catheter needle colonization during insulin pump treatment. *Diabetes Care* 1987; 10: 478.

Chantelau E, Reuter M, Schotes S, et al. Severe lipoatrophy with human insulin: successfully treated by CSII. *Diabet Med* 1993; 10 (6): 580.

Chelliah A, Burge MR. Insulin edema in the twenty-first century: review of the existing literature. *J Investig Med.* 2004;52(2):104.

Church TJ, and Haines ST. Treatment Approach to Patients With Severe Insulin Resistance . *Clinical diabetes journal* 2016, 34: 2:97.

Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065.

Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e49.

Couper J, Donaghue K,. Phases of diabetes. *Pediatr diabetes* 2007; 8: 44.

Couper JJ, Haller MJ, Ziegler AG, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME; ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Phases of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(Suppl 20):18.

Cox C. Diabetes nutrition therapy for sports and exercise : American Diabetes Association Guide To Nutrition Therapy For Diabetes. Alexandria, Virginia ,American Diabetes Association ,2012;s 205.

Cryer PE. Banting lecture. Hypoglycemia: the limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes* 1994;43:1378.

Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009; 52:35.

Dailey AM, Tannock LR. Extreme Insulin Resistance: Indications and Approaches to the Use of U-500 Insulin in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* 2011;11:77.

Darmon P, Castera V, Koeppel MC, Petitjean C, Dutour A. Type III allergy to insulin detemir. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2980.

Davidson MB, Navar MD, Echeverry D, et al. U-500 regular insulin: clinical experience and pharmacokinetics in obese, severely insulin-resistant type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 33:281.

De la Peña A, Riddle M, Morrow LA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose human regular U-500 insulin versus human regular U-100 insulin in healthy obese subjects. *Diabetes Care*. 2011 Dec;34(12):2496.

de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333:1237.

Dhital SM, Shenker Y, Meredith M, et al. A retrospective study comparing neutral protamine hagedorm insulin with glargine as basal therapy in prednisone associated diabetes mellitus in hospitalized patients. *Endocr Pract*. 2012;18:712–719.

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Malcolm J, Halperin I, Miller DB, Moore S, Nerenberg KA, Woo V, Yu CH. In-Hospital Management of Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S115.

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Malcolm J, Halperin I, Miller DB, et al. In-Hospital Management of Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S115.

Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. Ready, set, start counting!, 2014.

Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu (TEMD) 2018

Diyabetik Ketoasidoz Cengiz M, Yaldıran AL. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2015;6(1):20.

Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiperosmolar Durum Tedavisi

Dogra P, Jialal I. Diabetic Perioperative Management. 2019 Apr 30. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 .

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications ,in veterans with type 2 diabetes. *N. Eng. J. Med*. 2009;360.129.

Durnwald CP, Landon MB. Insulin analogues in the management of the pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2011;11:28.

Emmanouil-Dimitrios Manikas ED, Isaac I, Semple RK, et al. Successful Treatment of Type B İnsülin Resistance With Rituximab. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 1719.

Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999;22:99.

Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, et al. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab*, 2011;13(8):677.

Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: 1-14.

Fernández L, Duque S, Montalbán C, Bartolomé B. Allergy to human insulin. *Allergy* 2003; 58:1317.

Ferrer-Miralles N, Domingo-Espin, J, Corchero J.L, et al. Microbial factories for recombinant pharmaceuticals. *Microb Cell Fact*, 2009;8:17.

Flood TM. Appropriate use of insulin analogs in an increasingly complex type 2 diabetes mellitus (T2 DM) landscape. *J Fam Pract*. 2007 Jan;56(1 Suppl):S1-S10; quiz S11-2.

Galloway JA, Chance RE. Improving insulin therapy: Achievements and challenges. *Horm Metb Res* 1994;26(12):591.

Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379:1498.

Garber AL, Abrahamson MJ, Barziley JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithms—2018 executive summary. *Endocr Pract*. 2018;24(1):91.

Gentile S, Stollo F, Della Corte T, et al. Insulin related lipodystrophic lesions and hypoglycemia: Double standards? . *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(5):813.

Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. *Clin Dermatol* 2011; 29:300.

Gill GV, Lucas Kent LA. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QMJ* 1996; 89:839.

Gogas Yavuz D, Bilen H, Sancak S. impact of telephonic interviews on persistence and daily adherence to insulin treatment in insulin-naïve type 2 diabetes patients: dropout study. *Patient Preference and Adherence* 2016;10:851.

Gonzalvo JD, Patel DK, Olin JL. Concentrated Insulins: A Review and Recommendations. *Fed Pract*. 2017 Oct;34(Suppl 8):S38.

Gyorffu JB, Keithler AN, Wardian JI, et al. The impact of GLP-1 agonist on patients with diabetes on insulin therapy. *Endocrin Pract*. 2019; 25(9):935.

Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes obes Metab*. 2005;7:56

Halfan P, Belkhadir J, Slama G. Correlation between amount of carbohydrate in mixed meals and insülin delivery by artificial pancreas in seven IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989;12(6):427.

Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33:100.

HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1991.

Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;126:303-16.

Hauner H, Stockamp B, Haaster B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 106.

Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. *Arch Intern Med* 1977;137:1377.

Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H et al. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy.* 2008 ;63(2):148.

Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56:551.

Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes,* 2004; 53(6): 1614.

Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-Acting Insulin Aspart versus Insulin Aspart Across a Clinically Relevant Dose Range in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56:649.

Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379:1489.

Henriksen JE, Vaag A, Hansen IR, et al. Absorption of NPH (isophane) insulin in resting diabetic patients: evidence for subcutaneous injection in the thigh as the preferred site. *Diabetic Medicine* 1991;8(5): 453.

Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352:174.

Hollander P, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17:202.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359:1577.

Hood RC. Why Do Some Concentrated Insulins Maintain Their Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Profile? *Diabetes Technol Ther.* 2017 Apr;19(4):203.

Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD005613.

Ibrahim M, Abu Al Magd M, Annabi AF, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan update 2015. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015;3:e000108.

İmamoğlu Ş. İnsülin Tedavisi. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus, 1. Baskı, Ed: Ş. İmamoğlu, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C., Ankara, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd Şti, 2015, 265-274.

Imre E, Apaydin T, Gunhan HG, Yavuz DG .Determinants of High-Dose Insulin Usage and Upper Extremity Muscle Strength in Adult Patients With Type 2 Diabetes. *.Can J Diabetes.* 2020 Oct 10:S1499-2671(20)30401-9.

International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1583.

Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 ;30(3):413.

Jaeger C, Eckhard M, Brendel MD, Bretzel RG. Diagnostic algorithm and management of immune-mediated complications associated with subcutaneous insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(8):416.

Jassam N, Amin N, Holland P, et al. Analytical and clinical challenges in a patient with concurrent type 1 diabetes, subcutaneous insulin resistance and insulin autoimmune syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2014.

Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29:2104.

Jones PM Shanda J. Islet function and insulin secretion. In *Textbook of diabetes 4th edition* eds: Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A. Goldstein B, Bermingham USA Blackweel Publishing 2010. Pp 87-103

Joshi M, Choudha y P. Multiple Daily Injections OR Insulin Pump Therapy: Choosing the Best Option for Your Patient-An Evidence-based Approach. *Curr Diab Rep* 2015; 15:81

Jovanovic L, Pettitt DJ. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl 2):S220-224.

Kandemir N, Özön ZA, Gönç EN. İnsülin pompası tedavi kılavuzu, Ankara, 2006

Kaneko K, Satake C, Izumi T et.al. Enhancement of postprandial endogenous insulin secretion rather than exogenous insulin injection ameliorated insulin antibody-induced unstable diabetes: a case report *BMC Endocr Disord*. 2019; 8;19(1):5.

Kawamura T. The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007;8 Suppl 6:57.

Kim KT, Ahn SK, Choi EH, et al. Membranous lipodystrophy associated with insulin lipotrophy. *Int J Dermatol* 1997; 36: 299.

Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabet Care* 2008;31:1060.

Leelarathna L, Roberts SA, Hindle A, et al. Comparison of different insulin pump makes under routine care conditions in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2017;34:1372–1379.

Leung E, Wongrakpanich S, Munshi MN. Diabetes Management in the Elderly. *Diabetes Spectr* 2018;31:245-53.

Liebl A, Hecrichs H.; for the Continuous Glucose Monitoring German Diabetes Association. Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7(2):500- 519

Linde B. Dissociation of insulin absorption and blood flow during massage of a subcutaneous injection site. *Diabetes Care* 1986; 9:570.

Lingvay I, Buse JB, Franek E, et al. A Randomized, Open-Label Comparison of Once-Weekly Insulin Icodec Titration Strategies Versus Once-Daily Insulin Glargine U100. *Diabetes Care*. 2021 Apr 19;dc202878. doi: 10.2337/dc20-2878.

Lingvay I, Manghi P, Garcí'a-Herna'ndez P, et al. Effect of insulinglargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V Randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(9):898.

Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2018; 320:53.

Luo J, Khan NF, Manetti T, et al. Implementation of a Health Plan Program for Switching From Analogue to Human Insulin and Glycemic Control Among Medicare Beneficiaries With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2019 29;321:374.

M. James Lenhard, Brendan T. Kinsley. Insulin therapy for the treatment of type 1 diabetes during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Aug; 27(12): 1270.

Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018; 169:165.

Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018; 169:165.

Madsbad S. Impact of postprandial glucose control on diabetes-related complications: how is the evidence evolving? *J Diabetes Complications*. 2016;30 (2):374.

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetes Care, Volume 35, June 2012

Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:723.

Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:1154.

McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012;41(1):57.

McCulloch DK. The adult patient with brittle diabetes mellitus. www.uptodate.com.2019

Meece J Basal Insulin Intensification in Patients with Type 2 Diabetes: A Review. Diabetes Ther. 2018 Jun;9(3):877-890

Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008; 81:184.

Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care 2003; 26:881.

Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, Hansen L, et al. Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. New Definition for the Partial Remission Period in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2009 Aug; 32(8): 1384.

Munshi M. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older patient. Uptodate, 06.2019.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006; 29:1963.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193.

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Eng. J. Med*. 2005;353:2643.

Nimri, R., Nir, J., & Phillip, M. (2019). Insulin Pump Therapy. *American Journal of Therapeutics*, 1.doi:10.1097/mjt.0000000000001097

Nyalakonda K, Sharma T, Faramarz IB. Preservation of Beta-Cell Function in Type 2 Diabetes. *Endocrine Practice* 2010;16:1038.

Oo YH, Jocelyne G, Karam JG, Resta CA. Extreme Insulin Resistance in a Patient with Diabetes Ketoacidosis and Acute Myocardial Infarction. *Case Reports in Endocrinol* 2013

Ovalle F. Clinical approach to the patient with diabetes mellitus and very high insulin requirements. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010; 90; 231.

Özer E. Diyabetliler için hayatı kolaylaştırma kılavuzu. 4. Baskı. Hayy Kitap, 2013.

Padmanabhan S, Jiang S, Mclean M, Cheung NW. Effect of pregnancy on insulin requirements differs between type 1 and type 2 diabetes: A cohort study of 222 pregnancies. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;56(4):352.

Padmanabhan S, Lee VW, Mclean M, Athayde N, Lanzarone V, Khoshnow Q, Peek MJ, Cheung NW. The Association of Falling Insulin Requirements With Maternal Biomarkers and Placental Dysfunction: A Prospective Study of Women With Preexisting Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1323.

Painter NA, Sisson E. An Overview of Concentrated Insulin Products. *Diabetes Spectr*. 2016 Aug;29(3):136-40.

Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, et al. C-Peptid is the appropriate out-come measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve β -cell function :report of an ADA Workshop. October 2001. *Diabetes* 2004; 53:250.

Pearson J, Powers MA. Systematically initiating insulin: the staged diabetes management approach. *Diabetes Educ* 2006; 32(1 Suppl):19S.

Pelizza L, Pupo S. Brittle diabetes: Psychopathology and personality. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2016; 8:1544.

Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687.

Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S90.

Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28:1107.

Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli C, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med*, 2004; 21(11):1213.

Porsche R, Brenner ZR. Allergy to protamine sulfate. *Heart Lung*. 1999;28(6):418.

Quatresooz P, Xhaufaire-Uhoda E, Pierard-Franchimont C, et al. Cellulite histopathology and related mechanobiology. *Int J Cosmet Sci* 2006; 28: 207.

Racah D, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009;32(12):2245-2250

Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*, 2005;28(2):260.

Reid T, Gao L, Gill J, et al. How much is too much? Outcomes in patients using high-dose insulin glargine. *Int J Clin Pract*. 2016;70:56.

Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 661.

Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Sep;17(9):835.

Roberto Vargas, John T Repke, Serdar H Ural. Type 1 Diabetes Mellitus and Pregnancy. *Rev Obstet Gynecol*. 2010 Summer; 3(3): 92.

Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 30.

Rolla AR, Rakel RE. Practical approaches to insulin therapy for type 2 diabetes mellitus with premixed insulin analogues. *Clin Ther* 2005;27:1113.

Rosenstock J, Ahren B, Chow FC, et al. Once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide vs titrated prandial lispro added on to titrated basal insulin glargine in type 2 diabetes (T2D) uncontrolled on glargine plus oral agents: similar glycemic control with weight loss and less hypoglycemia. *Diabetes* 2012; (suppl 1): A15.

Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide mono components in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026.

Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med*. 2020 Nov 26;383(22):2107-2116.

Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:950.

Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51:408.

Rosenstock J, Riddle M C. Chapter 12: Insulin therapy in type 2 diabetes. In: Cefalu T, Gerich JE, Le Roith D, editors. *The CADRE Handbook of Diabetes Management*. New York: Medical Information Press; 2004;145-68.

Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001; 24:631.

Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:488.

Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2015;52(4):649-662.

Sathya B, Davis R, Taveira T, et al. Intensity of peri-operative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;102:8.

Satman İ. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2015;8(2):67.

Şazi İmamoğlu. İnsülin tedavisi. Geçmişten geleceğe *Diabetes Mellitus 1*. baskı Ed: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın S, Salman S, Yılmaz C. *TEMD -2015* s: 265-274

Scaroni C, Zilio M, Foti M, et al. Glucose Metabolism Abnormalities in Cushing Syndrome: From Molecular Basis to Clinical Management. *Endocr Rev*. 2017;38(3):189.

Scholin A, Berne C, Schvarcz E ; Karlsson FA, Bjork E. Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes . *J Intern Med* 1999; 245: 155-162.

Sharif A, Cohney S. Post-transplantation diabetes state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 337.

Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev*. 2016 Feb;37(1):37.

Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180:385.

Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient. *South Med J*. 2006 Jun;99(6):580.

Soliqua. Prescribing information. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis LLC, 2017, <http://products.sanofi.us/Soliqua100-33/Soliqua100-33.pdf> (accessed 12 November 2017).

Standards of Medical Care Diabetes, Am Diet Assoc. *Diabetes Care* 2018 Jan;41(Supplement 1):S38.

Tattershall RB. Brittle diabetes revisited: The Third Arnold Bloom memorial Lecture. *Diab Med* 1997;17:99-110

Taylor R, Davies R, Fox C, et al. Appropriate insulin regimes for type 2 diabetes: a multicenter randomized crossover study. *Diabetes Care* 2000; 23:1612.

Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(3):109.

TEMĐ Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2018.

TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019.

TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2018, Bölüm 5 , S:55.

The DCCT Research Group. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *J Am Diet Assoc.* 1993;93:768.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977.

Trevelin SC, Carlos D, Beretta M, et al. Diabetes Mellitus and Sepsis: A Challenging Association. *Shock.* 2017 Mar;47(3):276.

Toresson Grip E, et al. Real-World Costs of Continuous Insulin Pump Therapy and Multiple Daily Injections for Type 1 Diabetes: A Population-Based and Propensity-Matched Cohort From the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care.* 2019. PMID: 30705062

Tsinopoulou AG. Insulin therapy in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;93(Suppl 1):S114.

TÜRKĐİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2018

TÜRKĐİAB Diyabet Tanı ve Tedavi rehberi-2019.

Türkiye Diyabet Vakfı Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. Bölüm 8: Gebelik ve Diyabet. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi* 2019. 139.

Type 1 diabetes in adults. Principles and practice. Edited by, Serge Jabbour, Elizabeth A. Stephens. International Standard Book Number-13: 978-0-8493-2622-6.

Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117:291.

Unnikhrisnan A.G. *Int J Clin Pract.* 2009, 63(11), 1571.

Van Dijk PR, Logtenberg SJ, Groenier KH, et al. Continuous intraperitoneal insulin infusion in type 1 diabetes: a 6-year post-trial follow-up. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14:30.

Vantyghem MC, Press M. Management strategies for brittle diabetes. *Ann Endocrinol* 2006, 67, 4:287-296

Vargas R, Repke JT, Ural SH. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Rev Obstetr Gynecol* 2010;3:92.

Vivien Leung, Kristal Ragbir-Toolsie. Perioperative Management of Patients with Diabetes Health Serv Insights. 2017; 10:

Waldman R. ACOG Practice Bulletin No. 198. Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2019 Feb [cited 2019 Apr 17];133(1):185.

Walsh, G. Therapeutic insulins and their largescale manufacture. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2005; 67: 151.

Writing team for the Diabetes Control and Complications trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and complications Research Group. Effect of intensive therapy on microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2002; 287:2563.

Xultophy. Prescribing information. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk Inc, 2016, <http://www.novo-pi.com/xultophy10036.pdf> (accessed 12 November 2017).

Young RJ, Hannan WJ, Frier BM. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care* 1984; 7: 479.

Zaharieva DP, Riddell MC. Insulin management strategies for exercise in diabetes. *Can J Diabetes* 41 (2017) 507.

Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care.* 2012 Dec;35(12):2464.

ISBN
BARKOD

TÜRKİYE DİYABET VAKFI İNSÜLİN ÇALIŞMA GRUBU

