

İNSÜLİN KULLANAN HASTADA TAKIP VE REJİM DEĞİŞİKLİKLERİ İNTENSİF İNSULİNE GEÇİŞ

PROF DR ALPASLAN KEMAL TUZCU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Tip 2 Diyabet için Farmakolojik Tedavi

- Tip 2 diyabetin ilerleyici doğası nedeniyle, insülin tedavisi en sonunda tip 2 diyabetli birçok hasta için endikedir.
- Günlük çoklu enjeksiyonlarla "bazal-bolus" tedavisine daha az yaygın kullanılan ve daha maliyetli bir alternatif CSII'dir (insülin pompası).



ORIGINAL ARTICLE

Switching to basal-bolus insulin therapy is effective and safe in long-term type 2 diabetes patients inadequately controlled with other insulin regimens

Irene Vinagre^{a,*}, Juan Sánchez-Hernández^b, José Luis Sánchez-Quesada^c, Miguel Ángel María^a, Alberto de Leiva^{a,d}, Antonio Pérez^{a,b}

^a Endocrinology and Nutrition Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^b CIBER of Diabetes and Metabolic Diseases (CIBERDEM), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^c Biomedical Research Institute IIB Sant Pau Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^d CIBER of Biomedicine, Biotechnology and Nanomedicine (CIBERBBN), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Received 4 July 2012; accepted 22 November 2012.

KEYWORDS

Basal-bolus regimen;
Diabetes training program;
Insulin therapy;
Quality of life;
Type 2 diabetes mellitus

Abstract

Aim: To assess in standard clinical practice the feasibility, efficacy, and safety of switching patients with long-standing type 2 diabetes (T2DM) and poor or unstable blood glucose control to basal-bolus insulin therapy.

Material and methods: This was a prospective, single center study including 37 patients with T2DM (age 65 ± 8 years, 62.2% men, body mass index 28.8 ± 6.2 kg/m², diabetes duration 18 ± 8 years) with poor or unstable glycemic control, who were switched to a basal-bolus insulin regimen with glargine and rapid-acting insulin analogue at the discretion of their physicians. After a group-structured outpatient diabetes training program, patients were followed in a clinical practice setting for 6 months. Clinical and biochemical variables were collected before switching and at 3 and 6 months.

Results: After switching to basal-bolus therapy, glycosylated hemoglobin (HbA1c) decreased from $9 \pm 1.2\%$ to $8.1 \pm 1.2\%$ ($p < 0.001$) at 3 months and to $8.0 \pm 1.2\%$ at 6 months ($p < 0.001$) without changing total daily insulin dose. The proportion of patients with HbA1c $\geq 9\%$ decreased from 51% to 13.8% at 3 months and to 18.9% at 6 months respectively. There was a single episode of severe hypoglycemia. No changes were seen in body weight and quality of life. The size of LDL (low density lipoprotein) particles significantly increased at 3 and 6 months, while all other lipid parameters remained unchanged.

Conclusions: Our study confirmed that basal-bolus insulin therapy is feasible, effective, and safe in patients with long-standing T2DM, and does not impair their quality of life.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Corresponding author.

E-mail addresses: ivinagre@clinic.ub.es, irevin@hotmail.com (I. Vinagre).

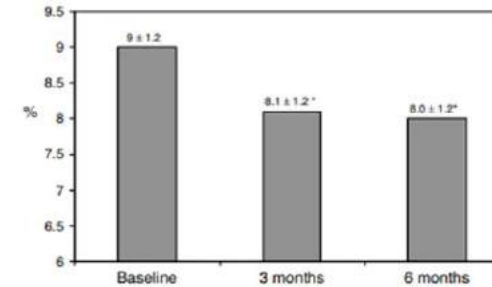


Figure 1 Glycated hemoglobin at baseline and 3 and 6 months after switching to basal-bolus regimen. * $p < 0.001$ compared to baseline. HbA1c: glycated hemoglobin.

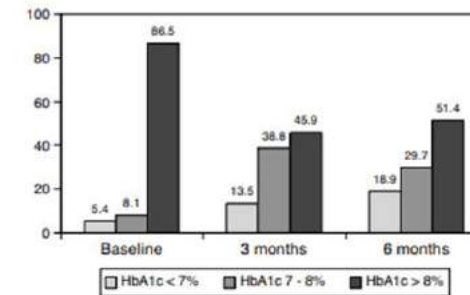


Figure 2 Percentage of patients with glycated hemoglobin <7%, 7–8% and >8% at baseline, and 3 and 6 months after switching to basal-bolus regimen.

Uzun süreli T2DM tanısı olan hastalarda bazal-bolus insülin tedavisi uygulanabilir, etkili ve güvenli olup yaşam kalitesini bozmadığı görüldü.



EDITORIAL

Short-term intensive insulin therapy could be the preferred option for new onset Type 2 diabetes mellitus patients with HbA1c > 9%

Table 1 List of pros and cons of short-term intensive insulin therapy for new-onset type 2 diabetes mellitus patients with HbA1c >9%

	Pros	Cons
Evidence from clinical studies	Achieve and sustain prolonged remissions after STII therapy β-Cell function improved, and insulin resistance decreased after STII therapy Post-challenge hyperglucagonemia reduced after STII therapy ^{9–15}	Strong HbA1c reduction often be achieved after dual-agent oral treatment ^{26,27} GLP-1RA leading to non-inferior HbA1c reductions than basal insulin; meanwhile, could lose weight ^{28,29}
Potential mechanism	Dedifferentiated β-cells redifferentiate to mature β-cells after insulin therapy ^{17,18}	Lack of evidence
Patient characteristics	Lower baseline fasting glucose Higher BMI Better early phase insulin secretion Lower exogenous insulin requirements, shorter duration of diabetes ^{8,9,21–23,30}	Opposite to listed pros
Acceptability	Significant improvement in patient-reported QoL and treatment satisfaction after early insulin therapy ¹¹	Reluctance to initiate insulin treatment in T2DM
Cost	Improved β-cell function could result in better long-term glycemic control and health, even though lacking detailed cost-effectiveness analysis data	Public health infrastructure and robust access to insulin and monitoring tools are needed Primary care physicians need to be trained
Concern of hypoglycemia	Hypoglycemia tends to be low when applying STII early in the course of T2DM ²¹	Insulin therapy may cause more hypoglycemic events than using oral agents

BMI, body mass index; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; QoL, quality of life; STII, short-term intensive insulin.

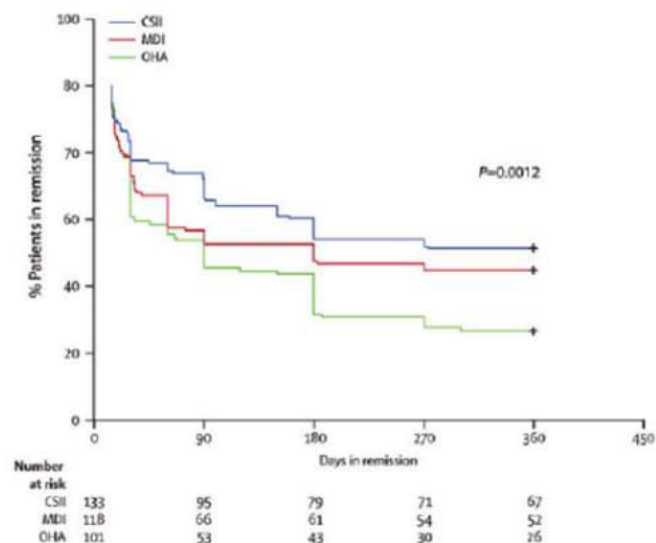


Figure 1 Percentage of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated with short-term continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), multiple daily injections (MDI), and oral antihyperglycemic agents (OHA) in remission along with time. Reproduced with permission from Weng et al.⁹

İnsulin tedavisi

- Şu anda hastalık için klinik terapötik yol, zaman içinde antihiperglisemik ilaçların aşamalı olarak eklenmesi ve bunu takiben fonksiyonel β -hücre kapasitesi ciddi şekilde bozulduğunda insülin tedavisi
- İnsülin tedavisi geleneksel olarak T2DM'nin ardışık tedavi algoritmasında son seçenek olarak önerilmiş olsa da, birinci basamak rejimin bir parçası olarak insülinin de önerilebileceği fikri dikkate değerdir
- AACE/ACE, T2DM 2017 algoritmasında insülin semptomlarla ve HbA1c > % 9.0 ile gelen T2DM hastaları için önerilir, ve
- HbA1c \geq % 10–12 ile ilgili kesin olarak insülin tedavisi endikedir.
- Başlangıçtaki glukotoksisite tersine döndüğünde insülini azaltmanın ve diğer insülin dışı tedavilere geçişi düşünülebilir

Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial

Jianping Weng*, Yanbing Li*, Wen Xu, Lixin Shi, Qiao Zhang, Dalong Zhu, Yun Hu, Zhiguang Zhou, Xiang Yan, Haoming Tian, Xingwu Ran, Zuoqie Luo, Jing Xian, Li Yan, Fangping Li, Longyi Zeng, Yanming Chen, Liyong Yang, Sunjie Yan, Juan Liu, Ming Li, Zuzhi Fu, Hua Cheng

Summary

Background Early intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes might improve β -cell function and result in extended glycaemic remissions. We did a multicentre, randomised trial to compare the effects of transient intensive insulin therapy (continuous subcutaneous insulin infusion [CSII] or multiple daily insulin injections [MDI]) with oral hypoglycaemic agents on β -cell function and diabetes remission rate.

Methods 382 patients, aged 25–70 years, were enrolled from nine centres in China between September, 2004, and October, 2006. The patients, with fasting plasma glucose of 7.0–16.7 mmol/L, were randomly assigned to therapy with insulin (CSII or MDI) or oral hypoglycaemic agents for initial rapid correction of hyperglycaemia. Treatment was stopped after normoglycaemia was maintained for 2 weeks. Patients were then followed-up on diet and exercise alone. Intravenous glucose tolerance tests were done and blood glucose, insulin, and proinsulin were measured before and after therapy withdrawal and at 1-year follow-up. Primary endpoint was time of glycaemic remission and remission rate at 1 year after short-term intensive therapy. Analysis was per protocol. This study was registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00147836.

Findings More patients achieved target glycaemic control in the insulin groups (97.1% [133 of 137] in CSII and 95.2% [118 of 124] in MDI) in less time (4.0 days [SD 2.5] in CSII and 5.6 days [SD 3.8] in MDI) than those treated with oral hypoglycaemic agents (83.5% [101 of 121] and 9.3 days [SD 5.3]). Remission rates after 1 year were significantly higher in the insulin groups (51.1% in CSII and 44.9% in MDI) than in the oral hypoglycaemic agents group (26.7%; $p=0.0012$). β -cell function represented by HOMA B and acute insulin response improved significantly after intensive interventions. The increase in acute insulin response was sustained in the insulin groups but significantly declined in the oral hypoglycaemic agents group at 1 year in all patients in the remission group.

Interpretation Early intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes has favourable outcomes on recovery and maintenance of β -cell function and protracted glycaemic remission compared with treatment with oral hypoglycaemic agents.

Funding 973 Programme from the Chinese Government, the Natural Science Foundation of Guangdong Province Government, Novo Nordisk (China), and Roche Diagnostics (Shanghai).

Introduction

The UK Prospective Diabetes Study¹ has shown that β -cell function progressively deteriorates over time in people with type 2 diabetes mellitus, irrespective of lifestyle and existing pharmacological interventions. Notwithstanding, continued effort has been directed toward β -cell preservation or rejuvenation in an attempt to change or at least delay the natural course of type 2 diabetes.² Other studies have indicated that, in newly diagnosed patients, short-term intensive insulin therapies that target overall glycaemic control, such as multiple daily insulin injections (MDI) and continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), could improve β -cell function and result in extended remissions in which only diet was needed to maintain normoglycaemia.^{3–6} The results of our previous study⁷ also suggest that the improvement of β -cell function, especially the restoration of the first-phase insulin secretion, could be responsible for the remission. Still

unclear, however, is whether this disease-modifying effect is due to insulin therapy itself or the effects of simply eliminating glucotoxicity by achieving excellent glycaemic control, and which kind of initiation of early intensive therapy would be more beneficial.

We therefore did a multicentre, randomised, parallel-group trial to assess the efficacy of short-term intensive insulin therapy (including MDI and CSII) compared with oral hypoglycaemic agents on glycaemic control, remission rate, and β -cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Several indices were used for assessment of β -cell insulin-secretory capacity, including: HOMA B, which represents basal β -cell function; the first-phase insulin secretion after a glucose challenge, which represents the acute insulin response; and the ratio of plasma proinsulin to immunoreactive insulin (PI/IRI), which indicates β -cell secretory quality.⁸

Lancet 2008; 371: 1753–60

See Editorial page 1723

See Comment page 1725

*These authors contributed equally to the paper

Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University,

Guangzhou, China

(Prof J Weng MD, M Li MD,

Y Chen MD, L Zeng MD); First

Affiliated Hospital of Sun

Yat-Sen University,

Guangzhou, China (Prof Y Li MD,

J Liu MD, W Xu MD); Affiliated

Hospital of Guiyang Medical

College, Guizhou, China

(Prof L Shi MD, Q Zhang MD);

Golou Hospital of Nanjing

University, Nanjing, China

(Prof D Zhu MD, Y Hu MD);

Xiangya Second Affiliated

Hospital of Central South

University, Changsha, China

(Prof Z Zhou MD, X Yan MD);

West China Hospital of Sichuan

University, Chengdu, China

(Prof H Tian MD, X Ran MD);

First Affiliated Hospital of

Guangxi Medical University,

Nanning, China (Prof Z Luo MD,

J Xian MD); Second Affiliated

Hospital of Sun Yat-Sen

University, Guangzhou, China

(Prof L Yan MD, Prof Z Fu MD,

F Li MD, Prof H Cheng MD); and

First Affiliated Hospital of

Fujian Medical University,

Fuzhou, China (Prof L Yang MD,

S Yan MD)

Correspondence to:

Professor Jianping Weng,

Third Affiliated Hospital of Sun

Yat-Sen University, Guangzhou,

China, 510630

wjweng@mail.sysu.edu.cn

Yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında erken yoğun insülin tedavisi, oral hipoglisemik ajanlarla tedaviye kıyasla β -hücre fonksiyonunun iyileştirilmesi, sürdürülmesi ve uzun süreli glisemik remisyon açısından olumlu sonuçlara sahiptir.

TEMĐ ÖNERİLER

- Tip 2 diyabetli hastalarda araya giren ve insülin ihtiyacını artıran diğer hastalıklar,
 - Ağır insülin direnci,
 - Akut metabolik dekompanseasyon (DKA, HHD),
 - Cerrahi,
 - Gebelik
 - Diyabet komplikasyonlarının ilerlemesi

gibi durumlarda hiç vakit kaybedilmeden bazal-bolus insülin tedavisine başlanmalıdır.

İnsulin pompasının kullanılması (CSII)

- Glisemik kontrolü hızlı bir şekilde normalleştirebilir,
- Beta hücre fonksiyonunu iyileştirebilir,
- İlk faz insülin sekresyonu düzeltilebilir
- Yeni tanı T2DM'de glukagonemiği azaltabilir

BİRİNCİ BASAMAK tedavi metformin ve yaşam tarzı değişikliğidir (kilo kontrolü ve fiziksel aktivite dahil)



Yüksek ASKVH riski veya varlığı, KBH veya KY

YOK

BAŞLANGIÇ A1C VEYA KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ HEDEFTEN BAĞIMSIZ OLARAK DEĞERLEDİRİN

KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ A1C HEDEFİNE ULAŞILAMADYSA

ASKVH BASKIN

- Bilinen ASKVH
- Yüksek ASKVH riski (Koronar, karotid veya alt ekstremite >%50 stenoz ile ≥ 55 yaş, veya SVH)

TERCİHEN
Bilinen KVH faydası ile GLP1-RA¹
VEYA
eGFR uygunsuzsa bilinen KVH faydası¹ ile SGLT2²

A1C hedefine ulaşılmadıysa

Tedaviyi ertemek gereklirse veya hasta GLP1-RA ve/veya SGLT2i tolere edemiyorsa, KV güvenliliği gösterilmiş ajanları seçin:

- GLP1-RA alanlara SGLT2i eklemeyi düşünün
- GLP1-RA almayorsa DPP4i + Bazal insülin⁶ + TZD⁸ + SU⁶

KY VEYA KBH BASKIN

- Özellikle HFpEF (SVEF <%45)
- KKH: Özellikle eGFR 30-60 mL/dk/1.73 m² veya ÜAKO >30mg/g, özellikle ÜAKO >300mg/g ise

TERCİHEN
CVOT çalışmasında eGFR uygunsuzsa KY ve/veya KKH progresyonunu azaltan SGLT2i²
VEYA
SGLT2i tolere edilemiyorsa/kontrendike veya eGFR uygun değilse², KV faydası ile GLP1-RA ekleyin¹

A1C hedefine ulaşılmadıysa

- KY durumunda TZD kullanmayın
- KV güvenliliği gösterilmiş ajanları seçin:
- SGLT2i alanlara GLP1-RA eklemeyi düşünün¹
- KY durumunda (GLP1-RA almayorsa) DPP4i (saksagliptin hariç) + Bazal insülin⁶ + SU⁶

HİPOGLİSEMİYİ AZALTMA İHTİYACI

DPP4i	GLP1-RA	SGLT2i ²	TZD
A1C hedefine ulaşılmadıysa	A1C hedefine ulaşılmadıysa	A1C hedefine ulaşılmadıysa	A1C hedefine ulaşılmadıysa
SGLT2i ² VEYA TZD	SGLT2i ² VEYA TZD	GLP1-RA VEYA DPP4i VEYA TZD	SGLT2i ² VEYA DPP4i VEYA GLP1-RA
A1C hedefine ulaşılmadıysa			
Aşağıdaki şekilde ek tedavi verin			
A1C hedefine ulaşılmadıysa			
SU ⁶ VEYA bazal insülin eklemeyi düşünün			
• Düşük hipoglisemi riski ile yeni jenerasyon SU tercih edin			
• Düşük hipoglisemi riski ile bazal insülin tercih edin ⁷			

KİLO ALIMINI AZALTMA VEYA KİLO KAYBI İHTİYACI

VE/VEYA

Kilo kaybında etkili GLP1-RA³ SGLT2i²

A1C hedefine ulaşılmadıysa

SGLT2i² Kilo kaybında etkili GLP1-RA³

A1C hedefine ulaşılmadıysa

4Tü tedavi gereklirse veya hasta GLP1-RA ve/veya SGLT2i tolere edemiyorsa veya kontrendikeyse, kilo alım riski düşünün olan tedaviyi seçin

TERCİHEN
Kilo alımına yol açmayan DPP4i (GLP1-RA almayorsa)

DPP4i tolere edemiyorsa, kontrendikeyse veya hasta GLP1-RA kullanıyorsa, dikkatli kullanımcı SU⁶ TZD⁸ Bazal insülin

TEDAVİ MALİYETİ ÖNCELİĞİ⁹⁻¹⁰

SU⁶ TZD¹⁰

A1C hedefine ulaşılmadıysa

TZD¹⁰ SU⁶

A1C hedefine ulaşılmadıysa

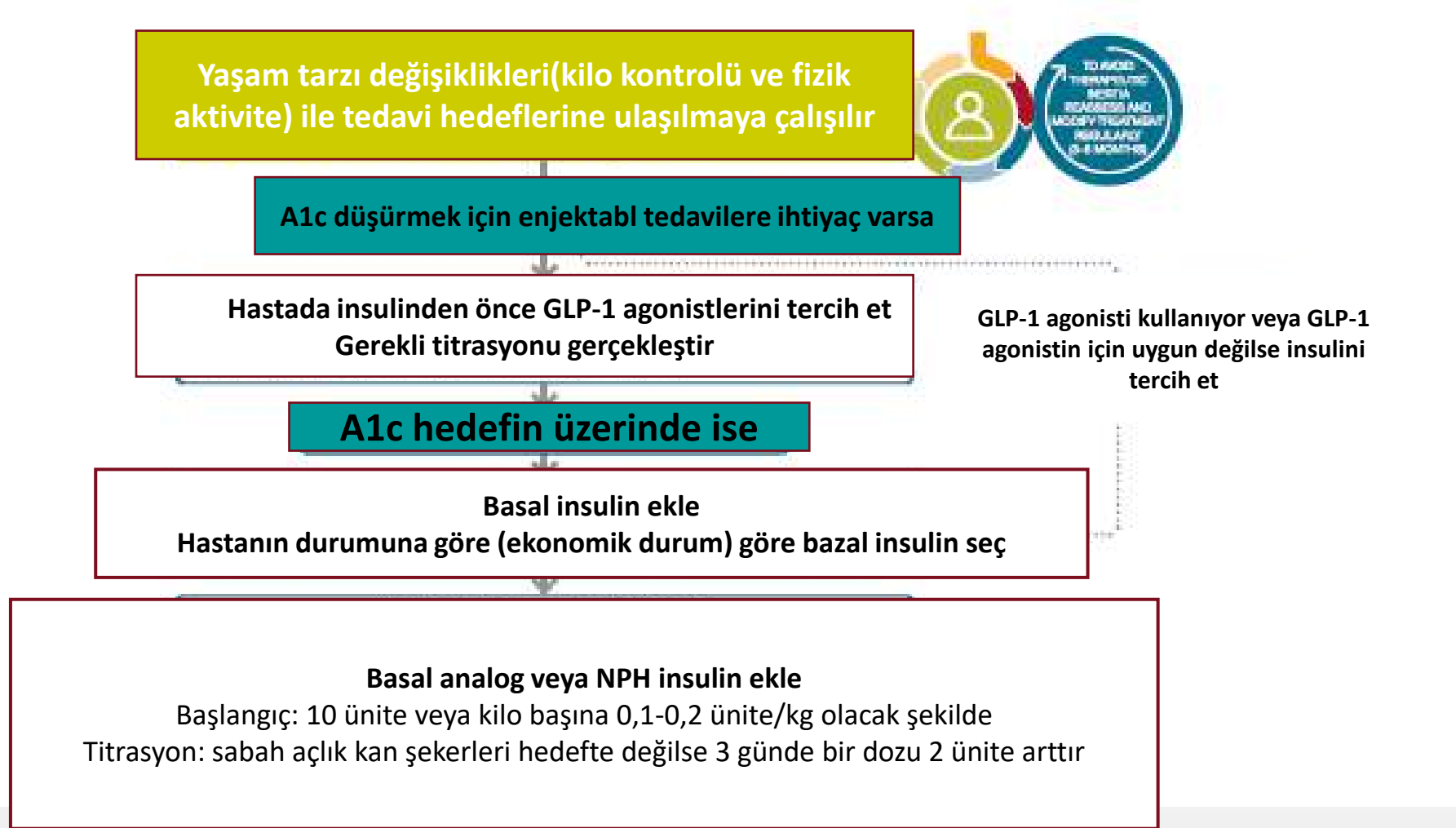
• İnsülin tedavisi: En uygun fiyatlı bazal insülin VEYA En uygun fiyatlı DPP4i VEYA • SGLT2i¹⁰

Şekil 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

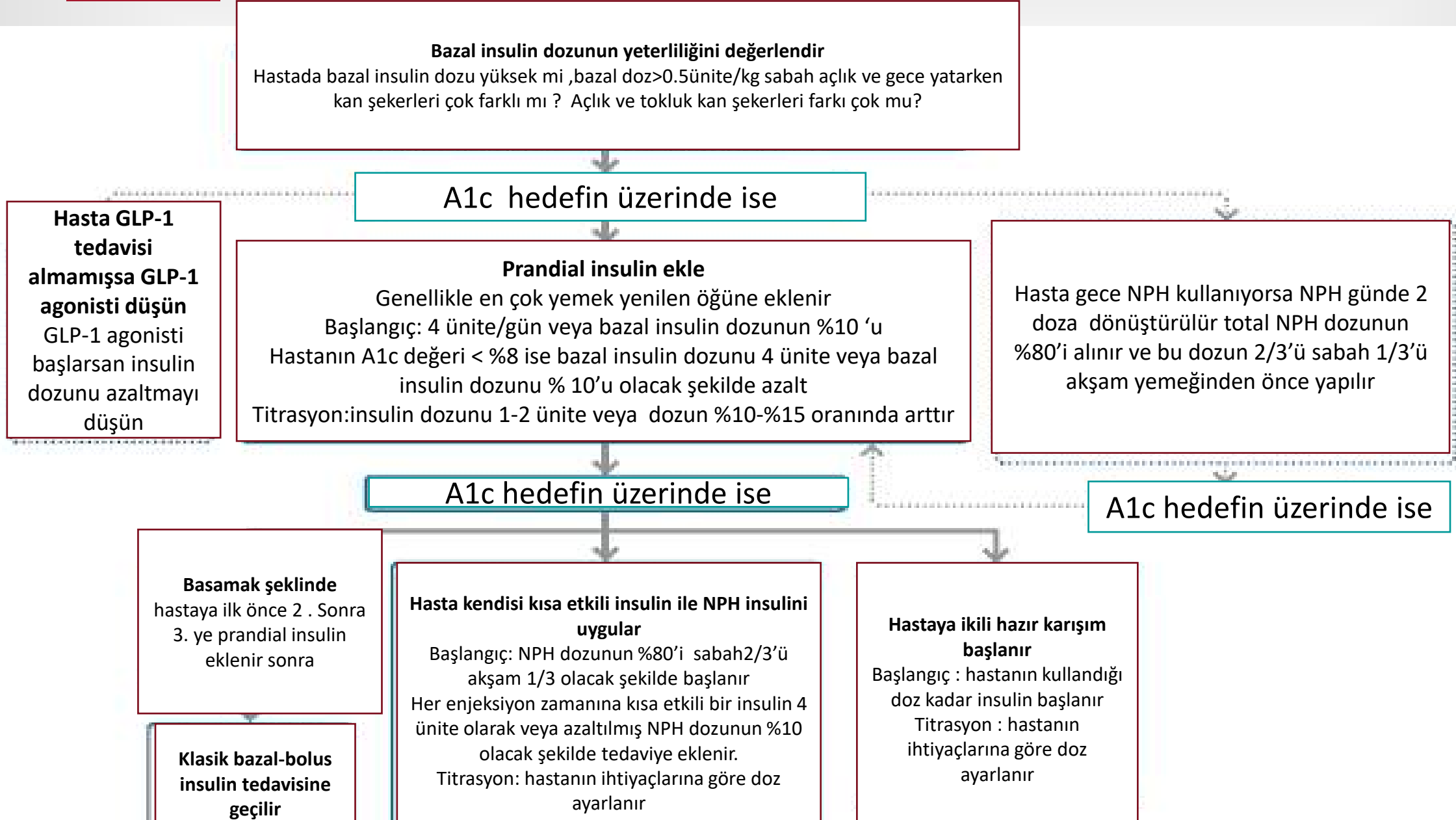
1. Kamptenmiş KBH faydası kısa ürün bilgisinde yer alması anlamına gelmemektedir
2. SGLT2i'lerin kullanımının uygun olduğu eGFR düzeyleri, markaya ve bölgeye göre değişim gösterebilmektedir.
3. Empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin KVS çalışmalarında KY ve KKH progresyonunu azaltmıştır. Dapagliflozin'in primer kalp yetmezliği sonuçları vardır.

6. Hipoglisemi riskini düşürmek için yeni jenerasyon SU tercih edin, glimepirid'in KV güvenliliğinin DPP4i'ye benzer olduğu gösterilmiştir.
7. Degludek / glarjin U300 < glarjin U100 / detemir < NPH insülin
8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > ekimatinid > liksinatid
9. Spesifik komorbidite yoksa (bilinen KVH, düşük hipoglisemi riski ve kilo alımın engellenmesinin öncelik

Enjekteble tedavilerle yoğunlaştırma(1)



Enjekteble tedavilerle yoğunlaştırma(2)





GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM



LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN
- MET**
or other
1st-line
agent
- +

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal insulin
 - ✓ DPP-4i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN
- MET**
or other
1st-line
agent +
2nd-line
agent
- +

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

SYMPTOMS

NO	YES
DUAL Therapy	INSULIN ± Other Agents
OR	
TRIPLE Therapy	

ADD OR INTENSIFY INSULIN
Refer to Insulin Algorithm

LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ⚠ Use with caution

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

PROGRESSION OF DISEASE

START BASAL (Long-Acting Insulin)

A1C < 8%

A1C > 8%

TDD 0.1–0.2 U/kg

TDD 0.2–0.3 U/kg

Insulin titration every 2–3 days to reach glycemic goal:

- Fixed regimen: Increase TDD by 2 U
- Adjustable regimen:
 - FBG > 180 mg/dL: add 20% of TDD
 - FBG 140–180 mg/dL: add 10% of TDD
 - FBG 110–139 mg/dL: add 1 unit
- If hypoglycemia, reduce TDD by:
 - BG < 70 mg/dL: 10% – 20%
 - BG < 40 mg/dL: 20% – 40%

Consider discontinuing or reducing sulfonylurea after starting basal insulin (basal analogs preferred to NPH)

*Glycemic Goal:

- <7% for most patients with T2D; fasting and premeal BG < 110 mg/dL; absence of hypoglycemia
- A1C and FBG targets may be adjusted based on patient's age, duration of diabetes, presence of comorbidities, diabetic complications, and hypoglycemia risk

INTENSIFY (Prandial Control)

Add GLP-1 RA
Or SGLT-2i
Or DPP-4i

Add Prandial Insulin

Basal Plus 1, Plus 2, Plus 3

Basal Bolus

- Begin prandial insulin before largest meal
- If not at goal, progress to injections before 2 or 3 meals

- Begin prandial insulin before each meal
- 50% Basal / 50% Prandial TDD 0.3–0.5 U/kg

- Start: 10% of basal dose or 5 units

- Start: 50% of TDD in three doses before meals

Glycemic Control Not at Goal*

Insulin titration every 2–3 days to reach glycemic goal:

- Increase prandial dose by 10% or 1-2 units if 2-h postprandial or next premeal glucose consistently > 140 mg/dL
- If hypoglycemia, reduce TDD basal and/or prandial insulin by:
 - BG consistently < 70 mg/dL: 10% – 20%
 - Severe hypoglycemia (requiring assistance from another person) or BG < 40 mg/dL: 20% – 40%

İntensif tedavi prandial kontrol

GLP-1 ekle

Veya SGLT-2 veya
DPP-4

Prandial insulin ekle

Basal plus 1
Basal plus 2 Bazal plus 3

En fazla yemek yenilen insuline
kısa etkili insulin ekle
Hedefe ulaşılamazsa 2. doz
regulasyon sağlanamazsa 3. doz
eklenecek

Bazal insulinin %10'u veya 5 ünite
dozunda kısa etkili insulin başla

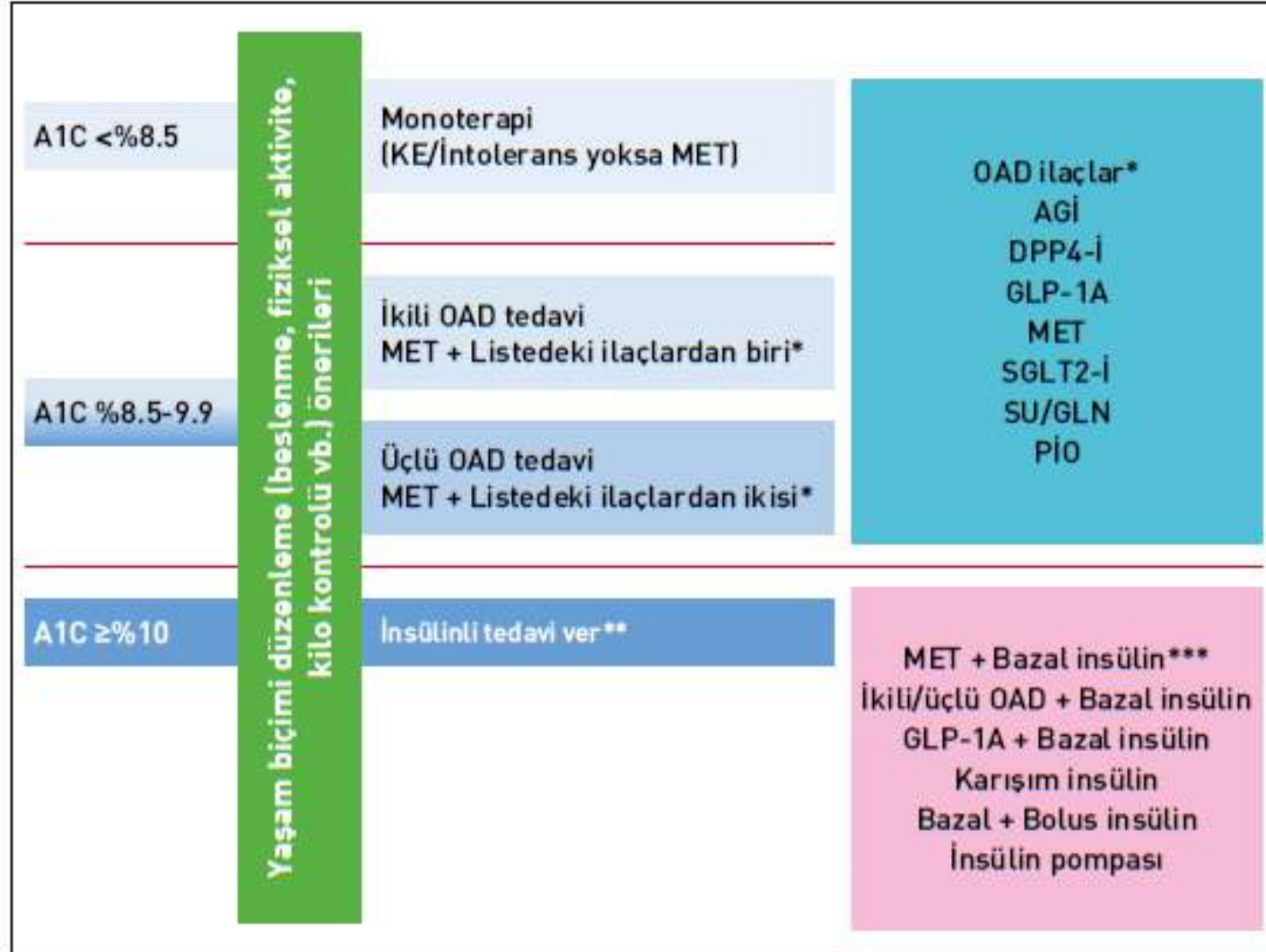
Basal Bolus

Her yemekten önce kısa etkili
insulin başla
Dozun %50'sini bazal %50'sini kısa
etkili insulin olarak ayır
Günlük total doz 0.3-0.5U/kg dır
Günlük total insulin dozunun %
50'sini kısa etkili insulin olarak 3
dozda ver

Glisemik kontrol
sağlanamazsa

İnsulin dozu 2-3 günde bir ayarlayarak glisemik hedeflere ulaşılır
Yemek sonrası veya Yenilecek yemekten önceki kan şekeri düzeyi ısrarla $> 140\text{mg/dl}$ ise Kısa etkili insulin
dozunu %10 oranında veya 1-2 ünite arttır
Hipoglisemi gelişirse kan şekeri 70mg/dl altında ise bazal ve/veya bolus insulin dozunun %10-%20 oranında
AZALT
Kan şekeri 40mg/dl altında ise bazal ve/veya bolus insulin dozunun %20-%40 oranında AZALT

Şekil 9.1: YENİ TANI Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması

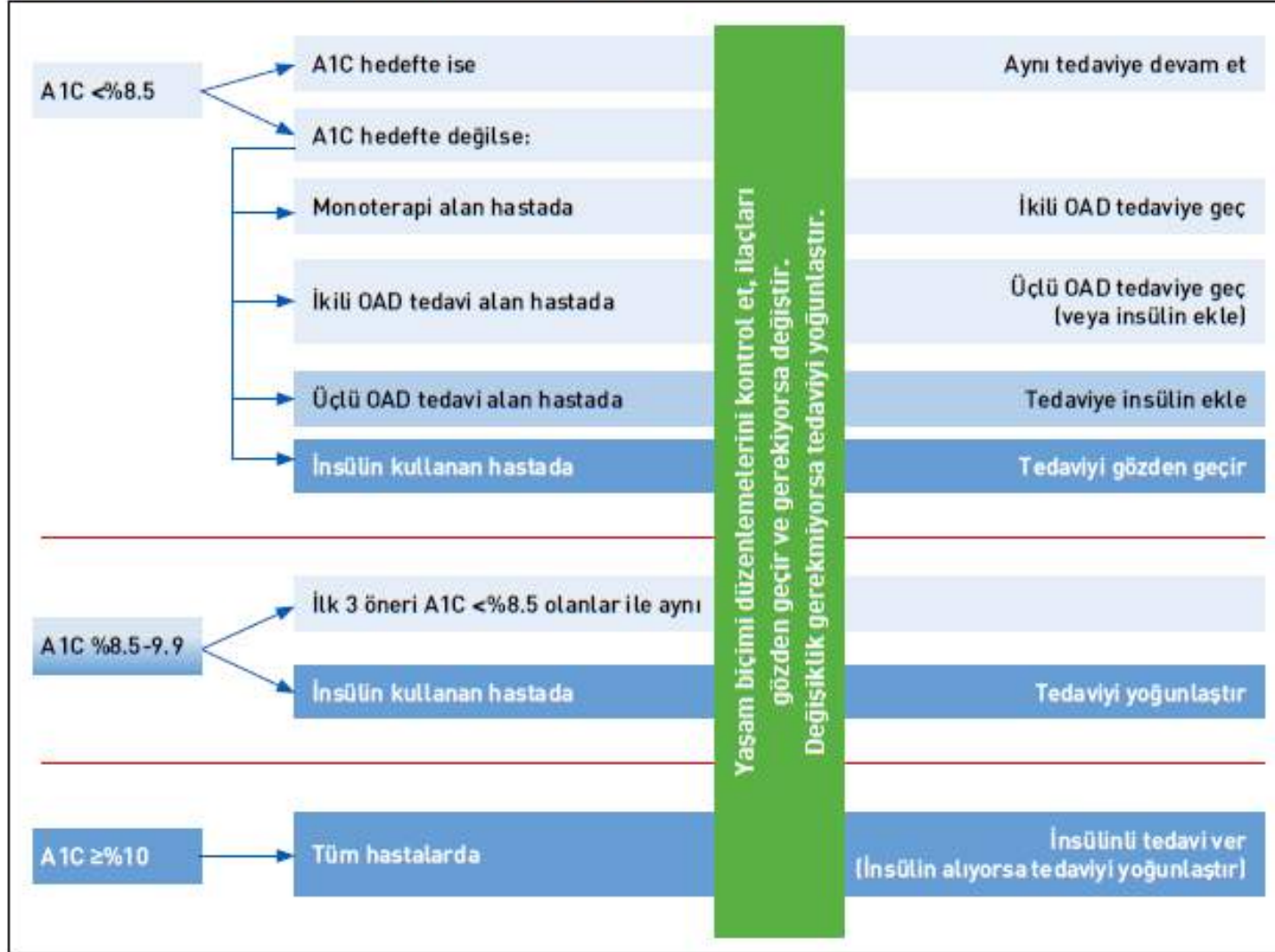


Takip:
3 ay sonra A1C kontrol
(Bknz Şekil 9.2)

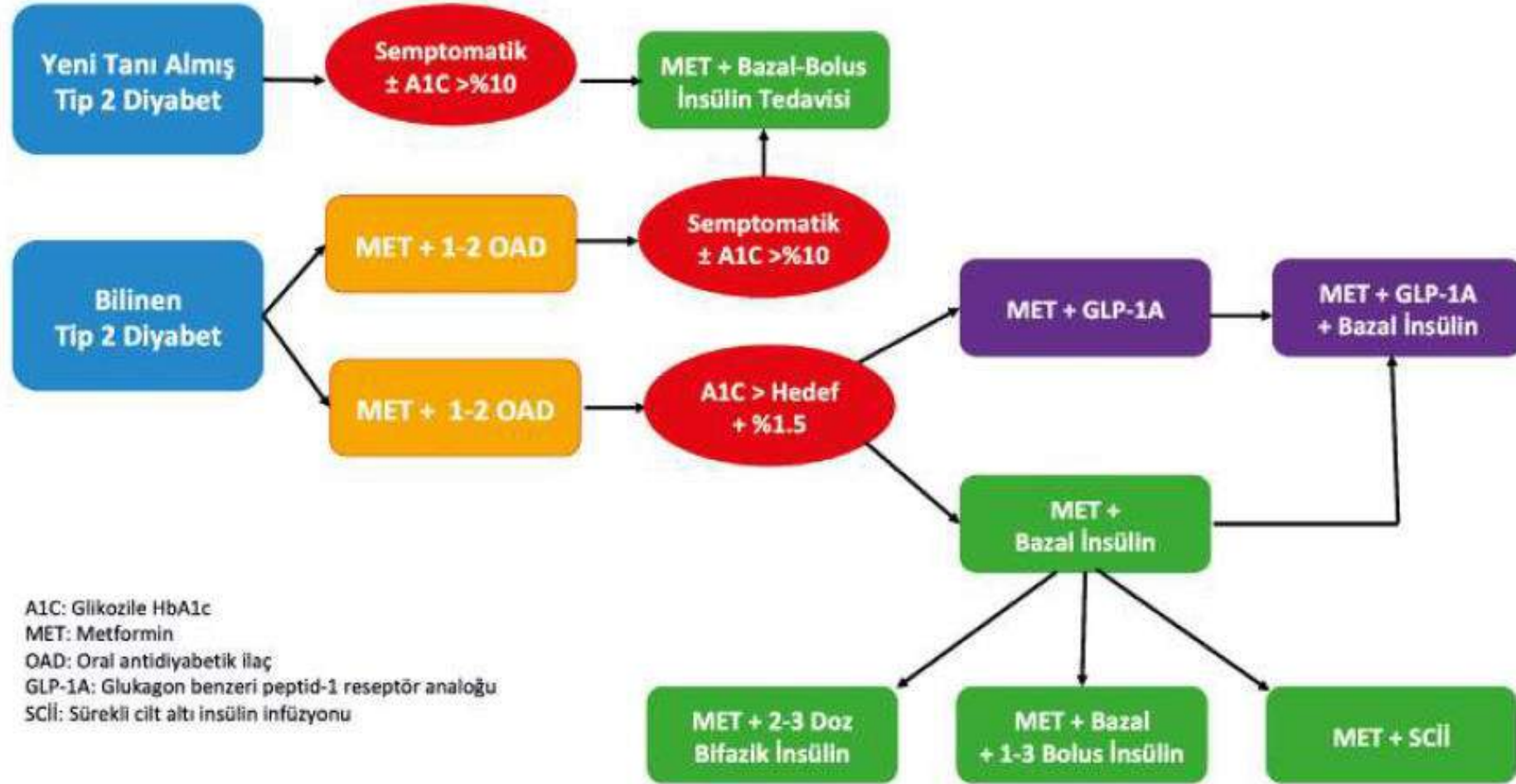
	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Etkinlik	İnsülin, SU, MET, GLP-1A, PİO	AGİ, GLN, DPP-4İ, SGLT2-İ
Hipoglisemi riski	AGİ, DPP4-İ, GLP-1A, SGLT2-İ, PİO, MET	İnsülin, SU, GLN
Kilo değişimi	GLP-1A, SGLT2-İ	İnsülin, SU, GLN, PİO
Maliyet	MET, SU, AGİ	GLP-1A
Yağlı KC hast	PİO	
KKY	SGLT2-İ	PİO, Saksagliptin
Kardiyore-nal koruma	GLP-1A, SGLT2-İ	

*İlaçlar harf sırasına göre dizilmiştir. Avantaj/dezavantajları dikkate alınarak uygun kombinasyon yapılabilir. Kombinasyonu uygun olmayan ilaçları: SU ile GLN, GLP-1A ile DPP4-İ, SU ile hızlı/kısa etkili insülin içeren protokollerdir. Üç OAD'den fazlasının kombinasyonu önerilmez. KVH, KKY veya KBH olan hastalarda (renal fonksiyonlar dikkate alınarak) kanıtı olan GLP-1A veya SGLT2-İ grubu ilaçlar öncelikli seçilebilir.
**Hastada insülin tedavisine geçiş (Dünya Diyabetin 91A A1C hedefi için uygun tedaviye insülin tedavisine geçiş) önerilir.
***Hastada insülin tedavisine geçiş (Dünya Diyabetin 91A A1C hedefi için uygun tedaviye insülin tedavisine geçiş) önerilir.

Sekil 9.2: TAKİP ALTINDAKİ Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması



*Tip 2 diyabet tedavisinde glikemik regülasyon sağlandıktan sonra hastaların bir kısmında çoklu OAD veya insülin tedavisine ihtiyaç azalabilir. Takipte metabolik kontrolün bozulmasına neden olmamak koşulu ile, gereğinde ilaç dozları ve sayısında azaltım yapılmalıdır.
OAD: Oral antidiyabetik



ŞEKİL 9.3: Tip 2 Diyabette injeksiyon (GLP-1A ve insülin) tedavisi.

Kademeli intensif tedaviye geçiş (TEMĐ önerisi)

- Bazal insülin tedavisine başlandıktan sonra gün içinde tokluk glisemi (2.st PPG) hedefleri karşılanamıyor veya A1C >%7.5 (58 mmol/mol) ise; en yüksek öğünden başlayarak, PPG ölçümüne göre 4 IU hızlı/kısa etkili insülin başlanır, PPG \leq 160 mg/dl) olana kadar 3 günde bir 2 IU artırılır.
- Bazal insüline bir doz bolus insülin eklendiği halde, A1C >%7.5 (58 mmol/mol) veya bireysel hedeflere ulaşılamamış ise ikinci doz bolus insülin eklenebilir.
- Böylece, kademeli olarak 2.st PPG düzeyine göre hızlı/kısa etkili (aspart, glulisin, lispro veya regüler) insülin injeksiyonlarının sayısı artırılarak bazal-bolus insülin tedavis yoğunlaştırılabilir.

Intensification of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: An algorithm for basal-bolus therapy

Intensification of basal-bolus insulin therapy 841

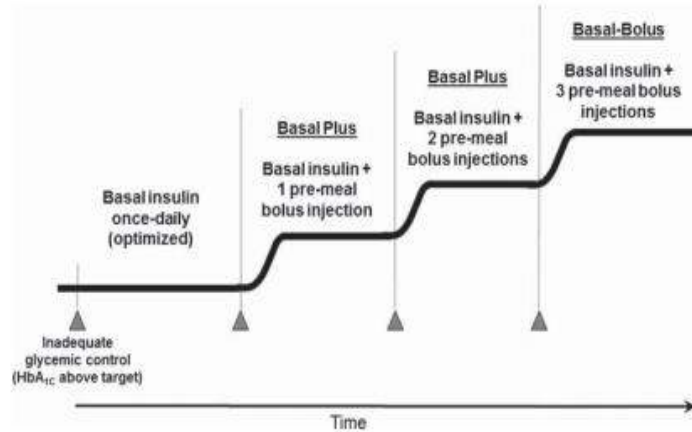


Figure 2. Stepwise approach to the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. HbA_{1c} = glycosylated hemoglobin. Adapted from Raccach et al. (28) with permission.

- Bazal-bolus tedavisine aday olan hastaları belirlemek için, kan glukoz izlemine ek olarak HbA_{1c} seviyeleri de ölçülmeli
- HbA_{1c} ve glukoz değerleri hasta için bireyselleştirilmiş hedefin üzerindeyse, bazal insülin tedavisine kademeli olarak prandial insülin enjeksiyonları eklenmelidir

Merdiven Şiiri



Gurabahane-i Laklakan (1928), Deneme
Düşkün Leylekler evi (Bursa)

Ağır, ağır çıkacaksın bu merdivenlerden,
Eteklerinde güneş rengi bir yığın yaprak,
Ve bir zaman bakacaksın semâya ağlayarak...

Sular sarardı... yüzün perde perde solmakta,
Kızıl havâları seyret ki akşam olmakta...

Eğilmiş arza, kanar, muttasıl kanar güller;
Durur alev gibi dallarda kanlı bülbüller,
Sular mı yandı? Neden tunca benziyor mermer?

Bu bir lisân-ı hafîdir ki ruha dolmakta,
Kızıl havâları seyret ki akşam olmakta...

Ahmet HAŞİM

Doğrudan intensiv tedaviye geçiş (TEMD önerisi)

- A1C değeri hedeflenen düzeyin $> \%1.5$ üzerine yükselmiş ya da hiperglisemik ciddi semptomları olan bazı hastalarda doğrudan bazal-bolus insülin tedavisine geçilmelidir.
- Bu durumda toplam dozun yarısı günde üç kez bolus insülin olarak verilmelidir.
- Bazal-bolus insülin tedavisini uygulamada zorluk yaşayacak olan hastalarda, alternatif olarak günde 3 kez bifazik insülin verilebilir.

Early Intensified Insulin Therapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Leads to Sustained Improvement in Glycemic Control and Improved Beta Cell Function

Jatinder Kumar Mokta^{1*}, Vishwanathan Mohan², Kiran Mokta³, Ramesh⁴

¹Professor, Department of Medicine, IGMC, Shimla, Himachal Pradesh; ²Diabetologist, Director and Chief of Diabetes Research, Madras, Tamil Nadu; ³Associate Professor, Department of Microbiology, ⁴Senior Resident, Department of Pharmacology, IGMC Shimla, Himachal Pradesh; *Corresponding Author

Received: 09.05.2017; Revised: 14.02.2018 ; Accepted: 11.04.2018

Naif tip 2 diyabetli hastalarda erken insülin tedavisi; glisemide hızlı bir iyileşme ile sonuçlanır, böylece uzun vadeli normogliseminin sürdürülmesine yardımcı olur ve β -hücre fonksiyonunu iyileştirir

İntensif insülin tedavisi ve oral antidiyabetikler(TEMED önerisi)

- Özellikle hızlı/kısa etkili insülinler kullanıldığında, insülin salgılatıcı ilaçlar SU/GLN kesilmelidir.
- İnsülin tedavisi ile birlikte, mümkünse, insülin duyarlılaştırıcı metformin verilmesi tercih edilmelidir.
- İntensif insülin tedavisi ile birlikte PİO kullanılması, ödem ve konjestif kalp yetersizliği riskini artırır.
- Bununla beraber insülin direnci nedeniyle yüksek doz insülin gerektiren hastalarda, insülin direnci kırılana kadar, kısa bir dönem (6-12 ay) için tedaviye düşük doz PİO (<30 mg/gün) eklenebilir.

İntensif insülin tedavisinde sorunlar

- Hipoglisemi
- Kilo artışı
- Hasta eğitimi ve yaşam kalitesi (Karbonhidrat sayımı, glukoz ölçüm sıklığı)

Hipoglisemi

- İnsülin tedavisine
 - GLN,
 - PiO,
 - DPP4-i,
 - SGLT2-i veya
 - GLP1A eklendiğinde,
- Hipoglisemi riskine karşı insülin dozları düşürülmelidir.

Cilt altı insülin infüzyonu (SCii)

- Bazal-bolus insülin ile glisemik kontrol sağlanamayan,
- Fleksibl yaşantısı olan,
- Entelektüel seviyesi yüksek ve insülin pompası kullanmaya istekli tip 2 diyabetli hastalarda cilt altı insülin infüzyonu (SCii) tedavisi uygulanabilir.

İnsulinler ve özellikleri

İnsulin	Etki zamanı	Etki piki	Etki süresi	Görünüm
Hızlı-etkili İnsulin Aspart	5 dakika içinde	~1	3-4	Berrak
İnsulin Lispro	15 dakika içinde	~ 1	3-5	Berrak
İnsulin Aspart	15 dakika içinde	1-3	3-5	Berrak
İnsulin Glulisine	0.25-0.5	0.5-1	4	Berrak
Technosphere	5 dakika içinde	15 min	yaklaşık 3 saat	Toz
Regular	~ 1	2-4	5-8	Berrak
NPH	1-2	4-10	14+	Bulanık
İnsulin Detemir	3-4	6-8 (görece düz)	20-24	Berrak
İnsulin Glargine	1.5	Düz	24	Berrak
İnsulin Degludec	1	9	42	Berrak
Lispro Mix 50/50	0.25-0.5	0.5-3	14-24	Bulanık
Lispro Mix 75/25	0.25-5	0.5-2.5	14-24	Bulanık
Aspart Mix 70/30	0.1-0.2	1-4	18-24	Bulanık

Yoğun insulin tedavisinde bazı hesaplamalar

- **İnsulin duyarlılık oranı: $(1800/\text{total günlük insulin dozu})$**
 - Örneğin, bu kişinin yemek öncesi glikozu 280 mg / dl ise, glikozu 180 mg / dl düşürmek için normal yemek öncesi insülin dozuna 6 ünite ilave insülin eklenecektir.
- **İnsulin karbohidrat oranı : $500/\text{total günlük insulin dozu}$**
 - Örneğin, günde 60 ünite insülin kullanan bir hasta için, ICR $500/60$ veya yaklaşık 1:8 veya yemek veya atıştırılmalıkta her 8 gram karbonhidrat için 1 ünite olacaktır.

Egzersiz için Ayarlamalar

- Egzersiz insülin duyarlılığını artırır.
- Bu nedenle, bir hasta egzersiz yaptığıında, hipoglisemiye önlemek için genellikle insülin dozunu azaltmak (ve/veya kalori alımını artırmak) gerekir.
- Sabah egzersizi için, egzersizin süresine ve yoğunluğuna bağlı olarak kahvaltı öncesi insülin dozu azaltılmalıdır (yaklaşık %25).
- Sabah geç / öğleden sonra ve akşam egzersizi için, sırasıyla öğle yemeği öncesi ve akşam yemeği öncesi insülin dozu azaltılmalıdır .
- Egzersizin insülin duyarlılığı üzerindeki etkisi saatler sürebilir; bu nedenle 1'den fazla insülin dozunun ayarlanması gerekebilir. Daha uzun süreli egzersizden sonra, gece boyunca glikoz seviyelerinde belirgin bir düşüş olması durumunda, yatma zamanı uzun etkili insülin dozunun azaltılması gerekebilir.

Sonuç olarak

- Yoğun insülin tedavisi glisemiği diğer tüm seçeneklerde daha iyi düzeltir
- Beta hücre fonksiyonlarını düzeltici etkisi vardır.
- En önemli riski hipoglisemidir özellikle bazı oral antidiyabetikler kullanılırken dikkatli olunmalıdır.