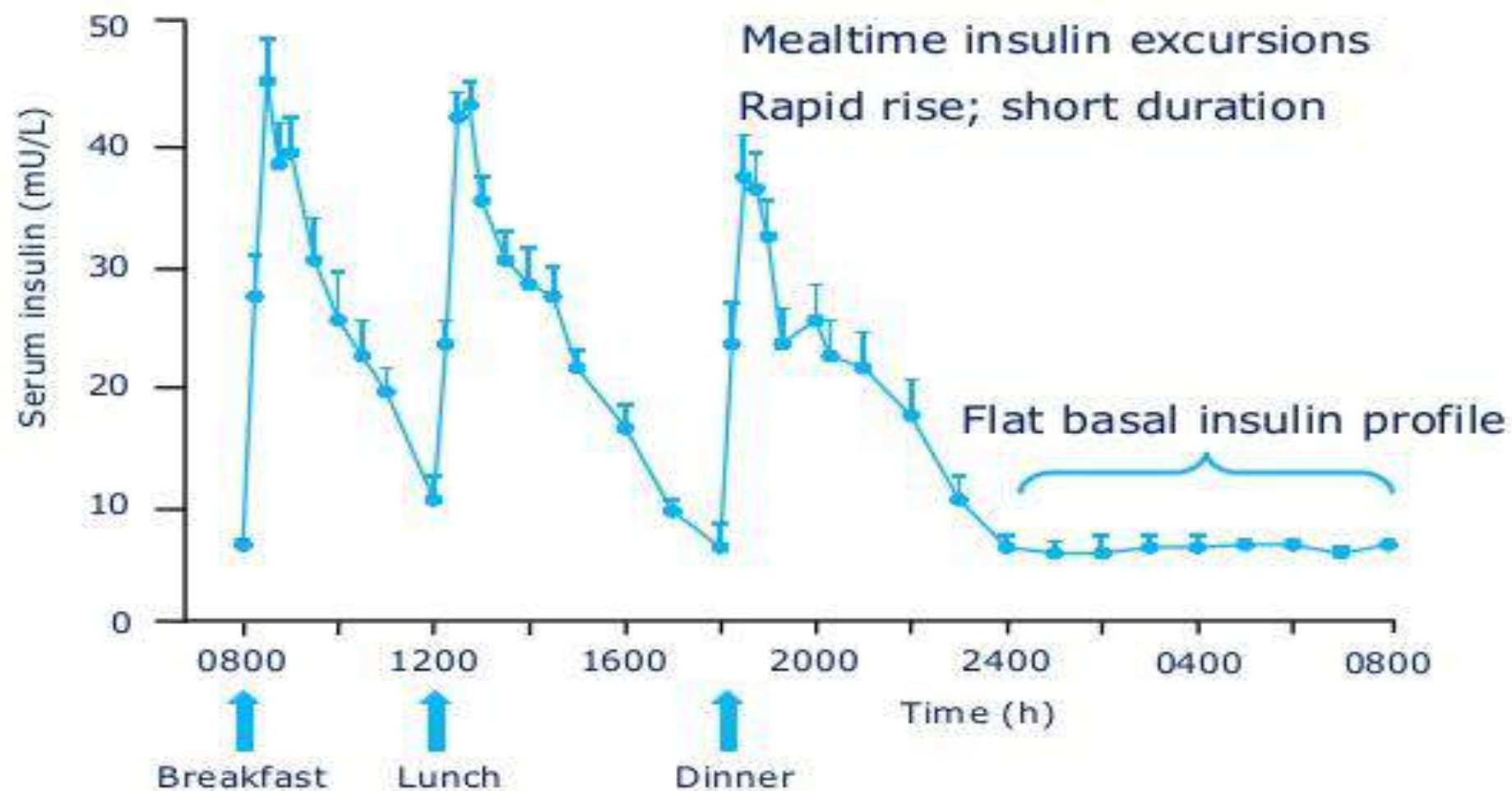


TIP 2 DM'DE
HANGİ İNSÜLİNE NE ZAMAN
ve
NASIL BAŞLAYALIM

Dr. Kamile GÜL
GAZİANTEP LİV HOSPİTAL

Normal physiological profile of serum insulin concentration



Bazal insülin

Prandial insülin

Açlıkta, öğün aralarında ve gece boyunca uyku sırasında besin tüketilmeyen dönemlerde sürekli salgılanır

Besin tüketimine yanıt olarak salgılanır

Öğün aralarında ve gece boyunca KC glukoz üretimini azaltır

Besin tüketimi sonrası glukoz artışını sınırlar

Tüm gün boyunca normale yakın glukoz seyrini sağlar

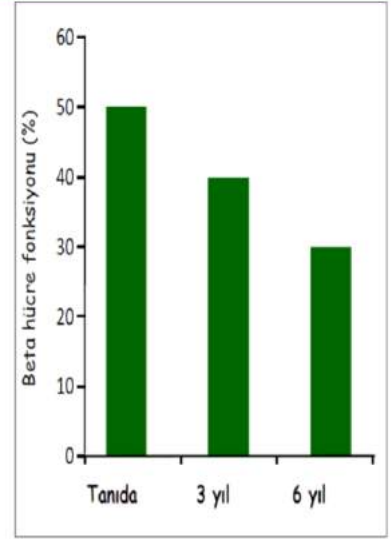
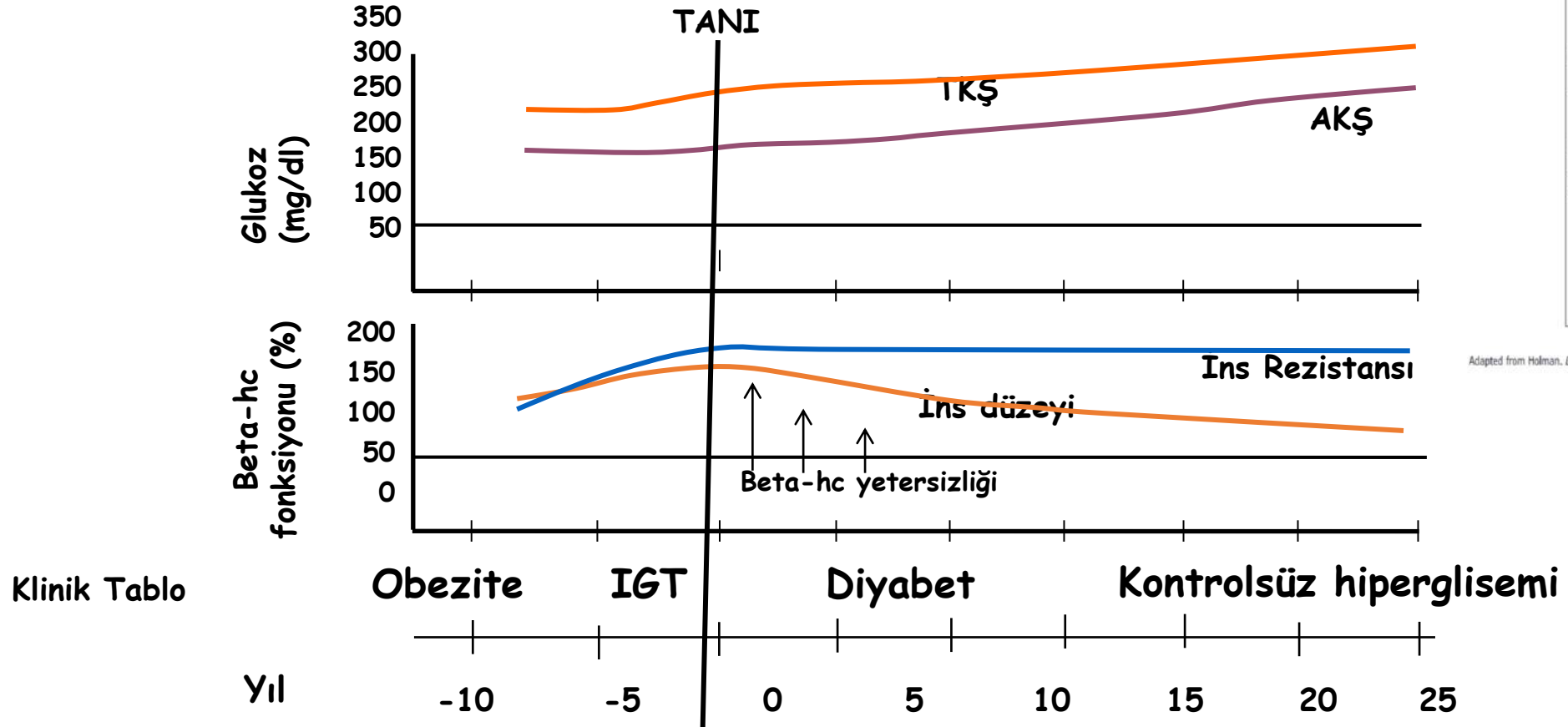
Besin alımından hemen sonra artar ve yaklaşık 1 -2 saat sonra zirve yapar

Sağlıklı bir pankreas tarafından salgılanan toplam insülinin% 50'sinin bazal koşullar altında salgılanır

Geriye kalan% 50'yi oluşturan uyarılmış insülin salgısı, eksojen uyaranlara yanıt olarak salgılanır

Sağlıklı bir birey tarafından üretilen insülin miktarı genellikle 18 ile 40 U / gün veya 0.2-0.5 U / kg / gün arasındadır
Bazal insülin sekresyonu yaklaşık 0,5-1,0 U / saattir

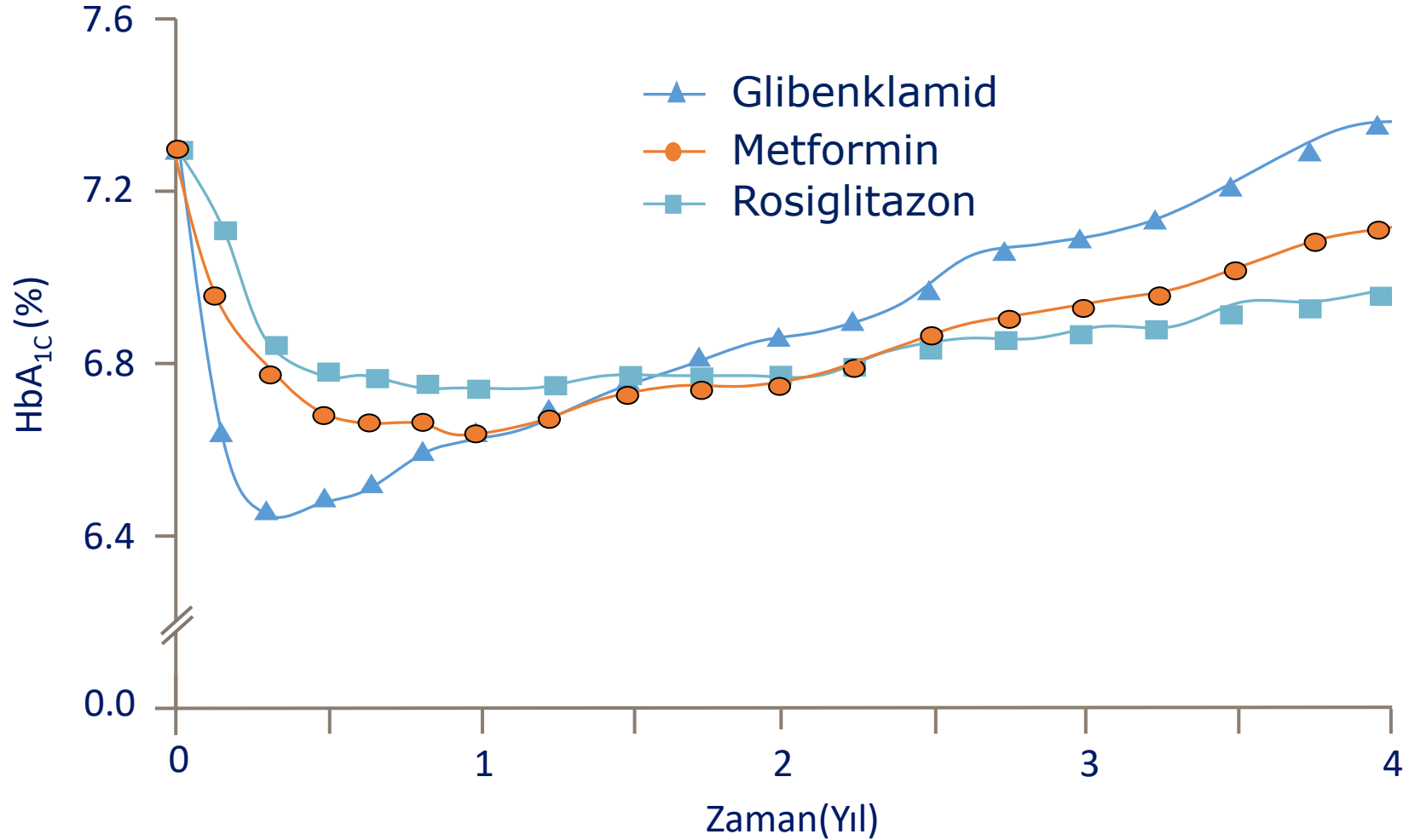
Tip 2 Diyabette Doğal Seyir



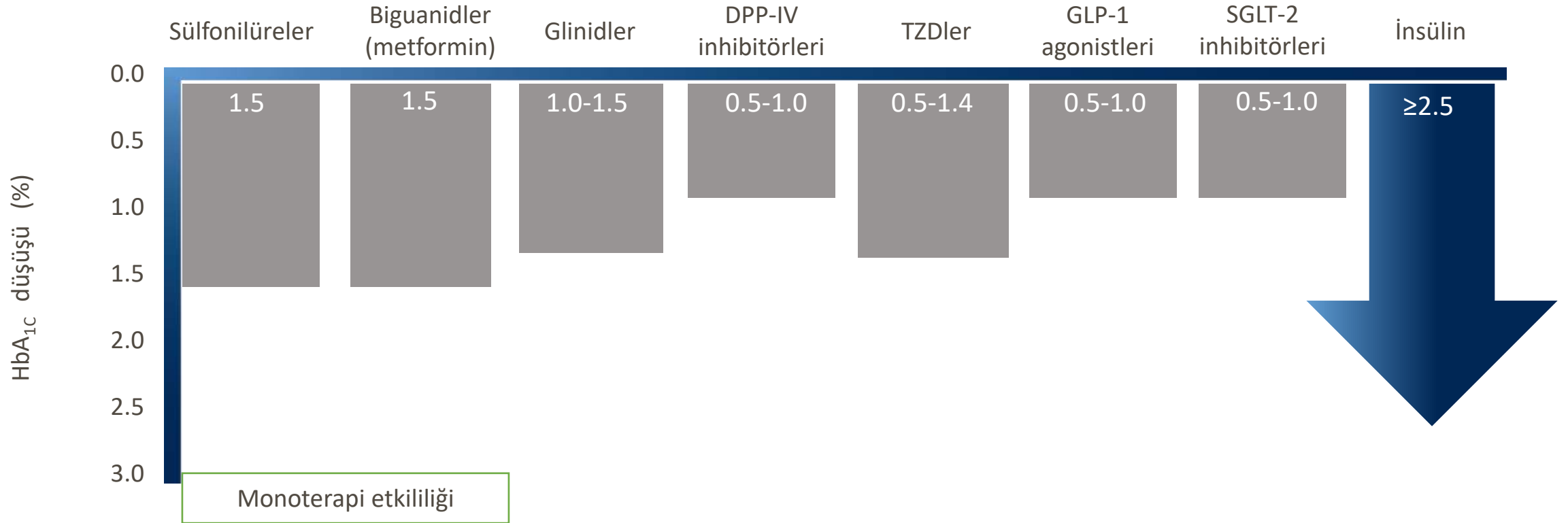
Adapted from Holman, Diab Res Clin Pract 1998;40(Suppl):S21-S25

UKPDS, β -cell function (HOMA) tanı sırasında %50 azaldığı ve progressiv olarak yıllık -5% azalmaya devam ettiği gösterilmiş

Glisemik Kontrol Tedaviye Rağmen Zamanla Bozular



İnsülin en etkili anti-diyabetik ajandır



Nathan DM. N Engl J Med 2007;356:437-40.
Nathan et al. Diabetes Care 2009;32:193-203.
Inzucchi et al. Diabetes Care 2015;38:140-149.

Tip 2 DM'de İnsülin tedavisi

- ✓ Yetersiz beta hücre kitlesine insülin ile destek
- ✓ Bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi,
- ✓ Geri kalan beta hücre kitlesini etkin kullanmak
- ✓ Glukotoksisitenin ortadan kaldırılmak
- ✓ Optimal glukoz kontrolünün sağlanması için kullanılır

Ne zaman

insülin tedavisine başlayalım ?...

Yeni tanı tip-2 DM, başlangıçtan itibaren

- ✓ Başlangıçtaki **A1C** \geq **%10-11**, APG >250 mg/dl veya random PG >300 mg/dl olan ya da
- ✓ Poliüri, polidipsi noktüri ve kilo kaybı gibi katabolik hiperglisemik semptomları bulunan hastalarda tedaviye insülin ile başlanmalıdır

Mevcut tedavi ile Hedef Glisemi Değeri

Saęlanamıyorsa

- ✓ İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlarla (ikili yada üçlü tedaviye rağmen) hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamıyorsa Tip 2 DM seyri sırasında, herhangi bir zamanda insülin tedavisine geçilmesi gerekebilir

HANGİ İNSÜLİN ?

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
HIZLI ETKİLİ				
Lispro U100 & U200	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Lispro U100**	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Glulisin	15 - 30 dk	30 - 60 dk	4 st	Berrak
Aspart	<15 dk	1 - 3 st	3 - 5 st	Berrak
Çok Hızlı Etkili Aspart**	4 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Regüler İnhaler İnsülin**	<5 dk	20 - 40 dk	3 st	Toz
KISA ETKİLİ				
Regüler U100	30 - 60 dk	2 - 4 st	5 - 8 st	Berrak
ORTA ETKİLİ				
Regüler U500**	30 dk	2 - 4 st	<24 st	Berrak
NPH	1 - 2 st	4 - 10 st	>14 st	Bulanık
UZUN ETKİLİ				
Detemir	3 - 4 st	6 - 8 st (≈Piksiz)	20 - 24 st	Berrak
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Glargin U300	90 dk	Piksiz	<36 st	Berrak
Degludec U100 & U200**	30 - 60 dk	Piksiz	<42 st	Berrak
KARIŞIM				
NPH/Reg 70/30	30 dk	2 - 4 st	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 70/30	6 - 12 dk	1 - 4 st	18 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 75/25	15 - 30 dk	30 - 150 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15 - 30 dk	30 - 180 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 30/70**	10 - 20 dk	1.6 - 3.2 st	14 - 24 st	Bulanık
Deg/Asp 70/30***	14 - 72 dk	2 - 3 st	>24 st	Berrak

İnsülin ve insülin dışı antidiyabetiklerin

- ✓ *Bazal-oral-enjektabl antidiyabetikler*
- ✓ *Konvansiyonel – premix*
- ✓ *Bazal-plus*
- ✓ *İntensif insülin ; bazal-bolus veya MDI*

Nasıl başlayalım ?

- ✓ Başlangıçta vücut ağırlığına göre kg başına

Ayrıca

- ✓ Diyabetli bireyin fenotipi
- ✓ Fiziksel aktivite durumu,
- ✓ Diyabet komplikasyonları ve
- ✓ Daha önce insülin kullanıp kullanmadığı da göz önüne alınmalı

TABLO 8.2: İnsülin dozunun hesaplanması

Fenotip	İnsülin dozu (IU/kg/gün)*
Normal kilolu	
Fizik aktivitesi yoğun	0.3
Fizik aktivitesi orta derecede	0.4
Fizik aktivitesi hafif	0.4
Obez	
Fizik aktivitesi yoğun	0.5
Fizik aktivitesi orta derecede	0.6
Fizik aktivitesi hafif	0.8
Böbrek yetersizliği	- 0.2
Hipoglisemi riskini artıran durumlar	- 0.2
Fazla yemek yiyenler	+ 0.1
Yeni başlayan tip 1 diyabet (<30 yaş)	0.3

*rakamın önünde - veya + olan durumlarda diğer kriterlere göre doz hesaplandıktan sonra belirtilen miktarda düzeltme yapılır (örn. hipoglisemi riskini artıran durum varsa 0.2 IU/kg daha az doz uygulanır)

❖ Bazal insülin için: 0.1-0.3 Ü/kg

❖ Bazal-bolus insülin

- ✓ 0,3-0.5 Ü/kg/gün
- ✓ %50 bazal
- ✓ %50 üç eşit bölünmüş doz
bolus

❖ Premix insülin

- ✓ 0,3-0.5 Ü/kg/gün
- ✓ 1/2 sabah-1/2 akşam
- ✓ 2/3 sabah-1/3 akşam

OLGU 1

- ✓ M.S50 yaşında, kadın
- ✓ **Yakınması:** kan şeker yüksekliği
- ✓ **Öykü:** 5 yıldır DM
- ✓ **metformin 2x1000 mg, dapagliflozin 1x1, linagliptin 5 mg 1x1**
- ✓ Hipoglisemi yok
- ✓ ilaçları çok düzenli kullanmış,
- ✓ Düzenli egzersiz yok
- ✓ Diyetine uyduğunu söylüyor

✓ **Özgeçmişi** : 5 yıldır HT, hiperlipidemi, KAH

✓ **Soygeçmişi**: kardeşlerinde DM ve HT

✓ **Kullandığı ilaçlar**: kandesartan,

Atorvastatin 20 mg, coraspin

✓ **Alışkanlık** : Özellik yok

✓ **FM Boy**:160 cm, **Ağırlık**: 75 kg, **BMI**: 29,3 kg/m²

✓ **TA**:140/90 mmHg, **N**: 80 /dk, ritmik,

✓ Diğer sistemlerin muayene bulguları normal

AKŞ	210 mg/dl
TKŞ	225 mg/dl
HbA1c	%9,2
HDL	45 mg/dl
LDL	107 mg/dl
TG	100 mg/dl
BUN	14 mg/dl
Kreatinin	0,8 mg/dl
AST	20 IU
ALT	12 IU
TSH	2 mIU/ml
Na, K, Cl	N
İdrar	Glukoz (++) aseton(-)

	Sabah aç	Sabah tok	Öğlen aç	Öğlen tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece 2400	Gece 03.00
1. gün	190	170			200	159		190
2.gün	240	165	190	210				
3.gün	210	225			205	230		

Hipoglisemi var mı

Açlık kan şekeri (yüksek ise gece 03)

Tokluk kan şekeri

Sorun açlıkta mı?, toklukta mı?

Tedavi değişikliği sırasında

- ❖ Yaşam tarzı düzenlemeleri (sağlıklı beslenme, uygun fiziksel aktivite, fazla kiloların verilmesi, sigara içilmemesi, alkolün azaltılması, stresten uzak durulması ve yeterli uyku vb.), tip 2 diyabet tedavisinin mihenk taşıdır ve hastalığın her aşamasında uygulanmalıdır
- ❖ Çok sayıda insülin-dışı antihyperglisemik (AD) ilaç mevcut
- ❖ metformine eklenen ikinci AD'nin A1C'yi %0.8-1 civarında,
- ✓ Üçüncü AD'nin ise A1C'yi %0.3-0.5 oranında düşürebileceği göz önüne alınmalı
- ✓ A1C değeri belirlenen hedefin >%1.5 üzerinde olan vakalarda çok sayıda ilacın kombine kullanılmasından kaçınılması ve enjeksiyonlu (insülin ya da GLP-1A) tedavilerden birinin tercih edilmesini rasyonel görünmektedir.
- ✓ Bu durumda insülin tedavisi gerekiyorsa geciktirilmemelidir.

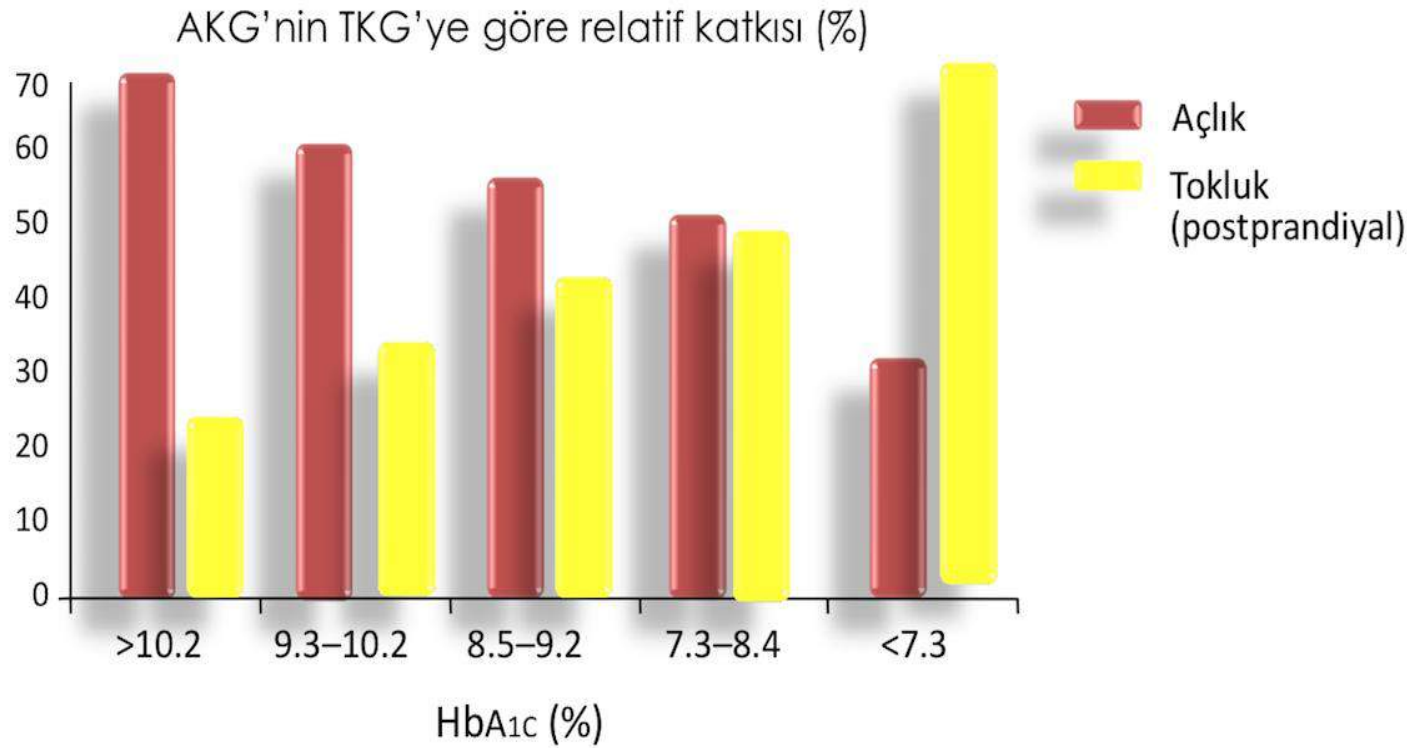
Tedavi yaklaşımınız nasıl olur? Neden ?

- a. Bir OAD daha ekleyelim
- b. Bazal insülin ekleyelim
- c. Karışım insülin başlayalım
- d. Bazal –bolus tedavi başlayalım



İyi kontrol edilemeyen T2DM hastalarda genel hiperglisemiye katkıda bulunan ana faktör açlık hiperglisemisi

Önce Açlığı Düzeltmeli!....



A1C >%8.4 olduğunda
APG Katkısı %50'nin
üzerindedir

HbA_{1c} arttıkça açlık kan glukozunun genel hiperglisemiye katkısı artar.

OAD ile hedefte olmayan hastaya

bazal insülin tedavisi mi ?

kariřım insülin tedavisi mi?

Bazal bolus tedavi mi?

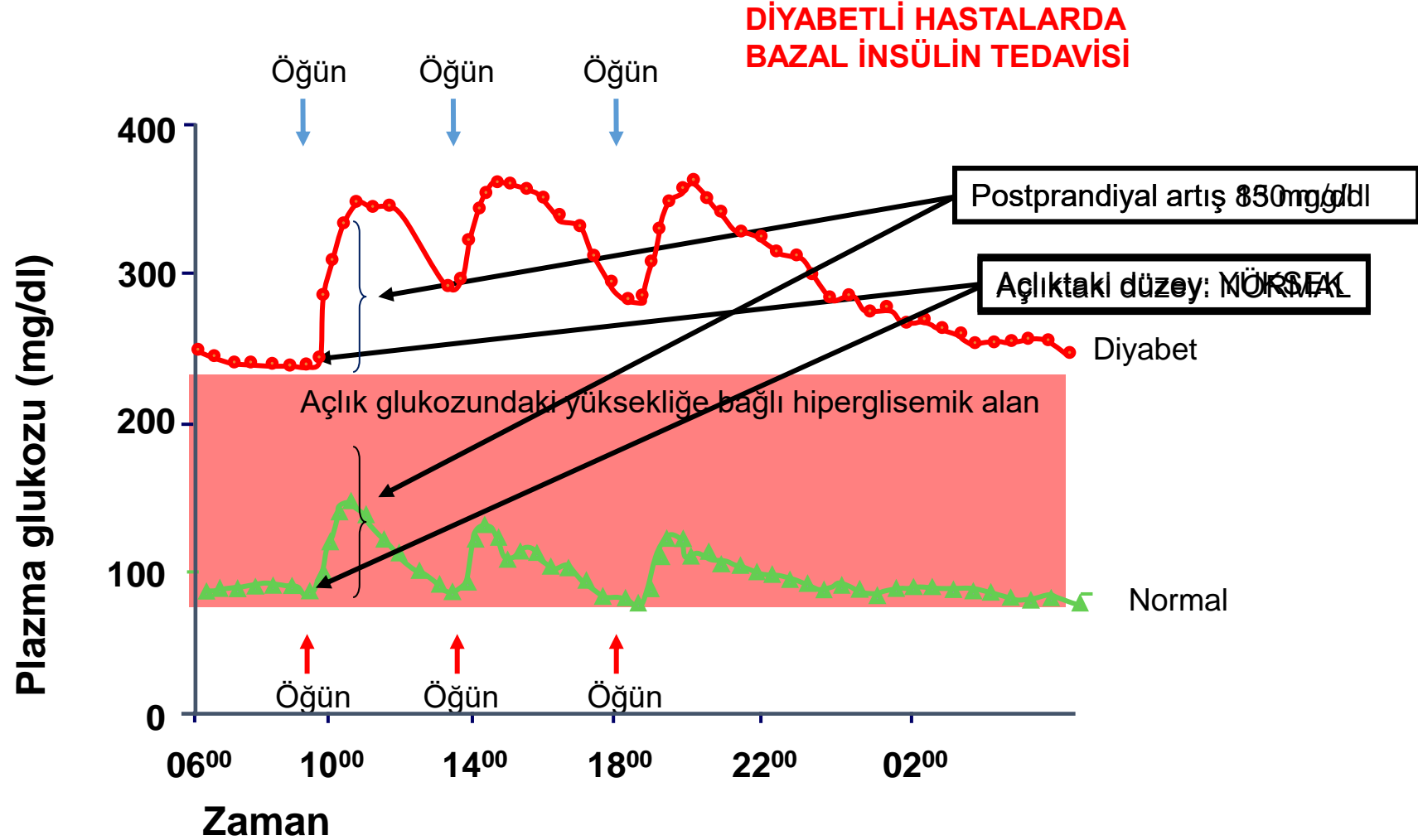


- ✓ İnsülin rejimi seçerken, T2D'nin uzun vadeli ilerleyici doğasını ve muhtemel yoğunlaşma ihtiyacını göz önünde bulundurulmalı

Başlangıçta değerlendirme

Premix tercih et		Bazal tercih et
>3 mmol(>54 mg/dl)	Yemek sonrası artış nedir?	<1 mmol (<18 mg/dl)
Hayır	Yoğunlaştırma gerektiğinde hastanın bazal bolusu yapabilecek kapasitesi var mı?	Evet
evet	Bir veya daha fazla öğünde büyük KH alımı var mı?	hayır
evet	Hastanın öngörülebilir bir yaşam stili var mı (yeme paterni, çalışma saatleri)	hayır

Bazal insülin diyabetli hastalarda tüm glukoz profilini düzeltir



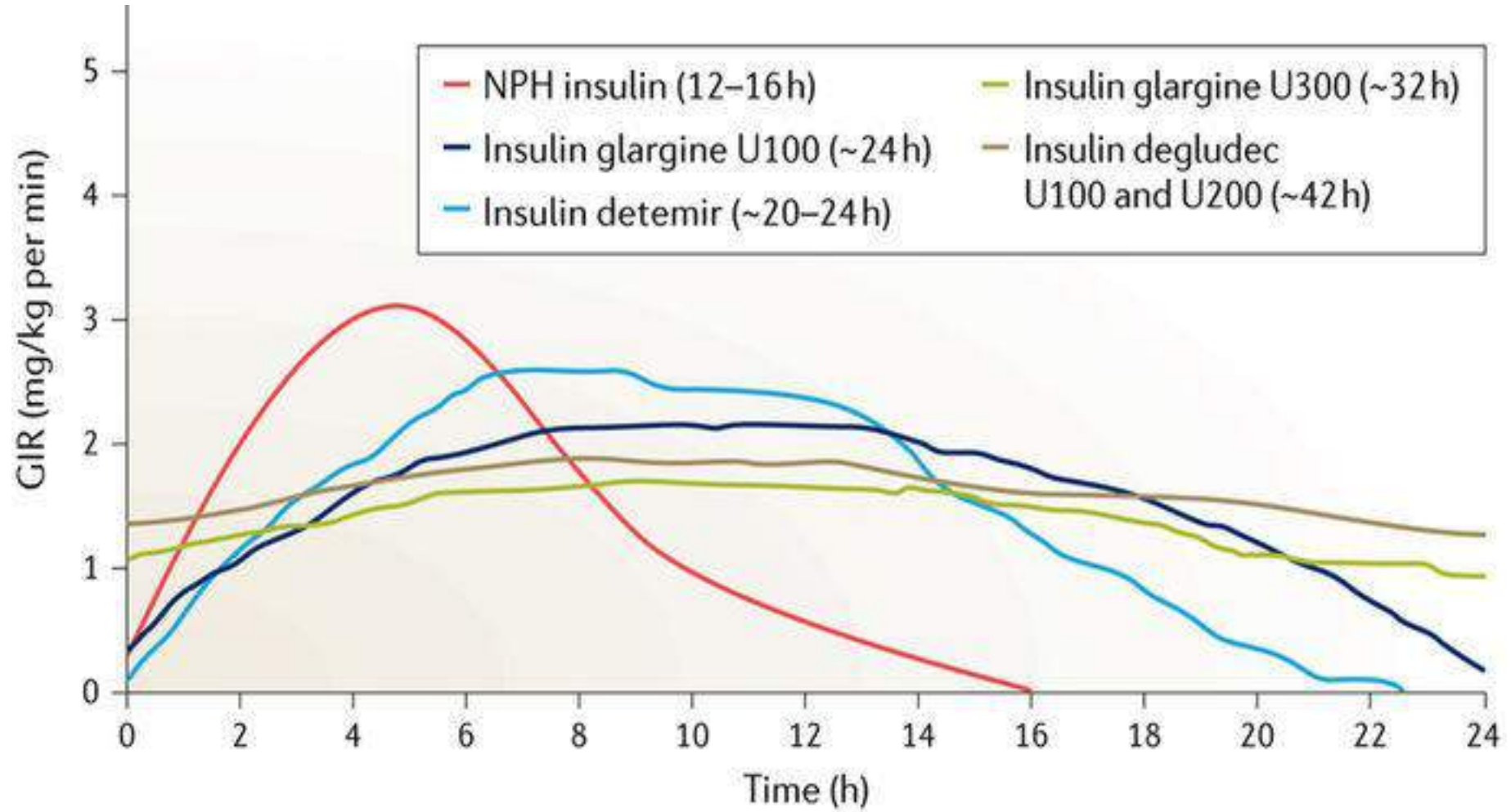
Bazal insülinler

- ❖ Endojen bazal insülin sekresyonunu taklit etmeye çalışıyoruz
- ❖ Açlık durumunda, öğünler arasında ve gece boyunca plazma glikoz seviyelerini kontrol eder

Bazal insülinlerin farmakodinamik özellikleri

Tip	Ticari ismi	Etki başlangıcı (saat)	Pik etkisi (saat)	Etki süresi (saat)
NPH	Humulin N	1-2	4-6	12-14
Glargine 100 U / mL	lantus	1-2	Rölatif olarak piksiz	24
Detemir 100 U / mL	Levemir	1-2	Rölatif olarak piksiz	Doz bağımlı (24 saat)
Glargine 300 U / mL	Toujeo	1-2	Rölatif olarak piksiz (IGlar U-100'den daha düz profili)	32
Degludec 100 U / mL, 200 U / mL	Tresiba	1-2	Rölatif olarak piksiz (IGlar U-100'den daha düz profili)	42

Tüm bazal insülinler aynı değildir



Nature Reviews | Endocrinology

Bazal insülinli tedavi protokolleri

Enjeksiyon sayısı	Protokol tanımı	İnsülin preparatı	Uygulama zamanı
1	Bazal	NPH, IDet, IGlar, IGlar U300	Gece veya günün aynı saati
★	Bazal	IDeg	Günün herhangi bir zamanı
	Koformulasyon	IDegAsp	Majör öğünde
	Bazal + GLP1RA	IDeg + Liraglutid Glar + Lixisenatid	Günün herhangi bir zamanı Günün herhangi bir zamanı
2	Bazal	NPH, IDet, IGlar	Gece ve sabah

- ✓ Gla - 100 (0,3 U / kg) 22 ± 4 saate kadar glikoz düşürücü aktivite
- ✓ Idet (0,4 U / kg) 21,5 ± 3,3 saatlik kan glukoz düşürücü etki
- ✓ iDet'in doza bağlı bir etki süresine sahip
- ✓ 0.4 Ü/ kg veya daha büyük dozlar, yaklaşık >20 saat bir etki süresi sergiler
- ✓ 0.4 Ü/ kg'dan daha düşük dozlar kabaca 14 saatlik bir etki süresi sağlayabilir

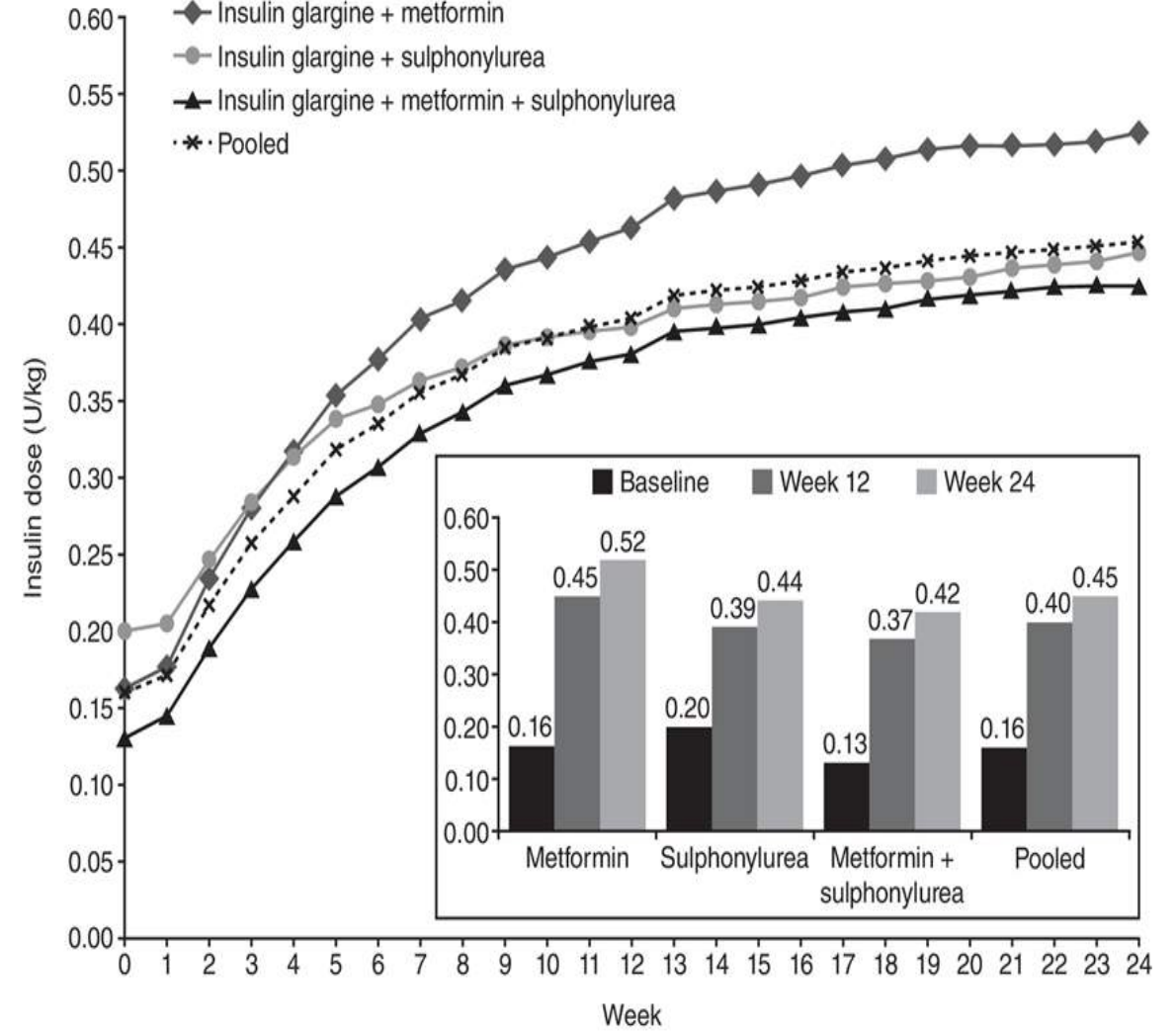
Bazal İnsülin tedavisi iki aşamada inceleyebiliriz

Tek başına bazal insülin, en uygun başlangıç insülin rejimidir

- ✓ **Başlangıç ve titrasyon aşaması**; birçok klinik çalışmada tedavinin ilk 8-12 haftası olarak tanımlanır
- ✓ **İdame fazı** : insülin dozunun daha stabil olduğu ve daha az ayarlama gerektiren dönem

başlangıç ve titrasyon aşaması;

- ✓ Son kılavuzlar, BI tedavisi : 10 U/gün veya 0,1-0,2 U/kg/gün
- ✓ Titrasyon AKŞ hedefine ulaşmak için her 3 günde bir yapılmasını önermekte
- ✓ BI dozundaki genel artışın % 89'u ilk 12 haftada meydana gelmektedir (başlangıç 0.16 Ü/kg; 12. haftada 0.40 U/kg ; 24. haftada 0.45 U/kg)
- ✓ HbA1c ve FPG'deki iyileştirmelerin çoğu 12. haftada elde edilmiştir



HbA1c hedefine yönelik tedavinin uygulandığı 15 RCT ilk 12 hafta boyunca ağırlıklı olarak insülin titrasyonu yapılmıştır.

Table 1.
Basal Insulin Titration Algorithms From World Medical Societies

Measure	ADA/EASD ⁴⁰	AACE/ACE ⁴¹	IDF ⁴³	CDA ⁴⁴
Algorithm	A1c<8%: 0.1–0.2 U/kg/day A1c>8%: 0.2–0.3 U/kg/day			
Initial dosage	10 U/d	10 U/d	Not specified	10 U/d
Titration	2 U every 3 d	1-3 U every 2-3 d	2 U every 3 d	1 U every d
Target FBG, mg/dL	70-130	<110 ^a	<110	72-126
Target HbA _{1c} , %	<7.0	≤6.5	≤6.5	≤7.0

^a Fasting blood glucose (FBG) target recommendation from the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2011 guidelines.⁴²

TDF

- ✓ 0.2-0.4 İÜ/kg günde tekdoz
- ✓ Gereği halinde günlük total doz iki defada
- ✓ üç günde bir titre et
- ✓ Haftada iki kez
- ✓ KŞ<70 mg/dl doz azalt

Hastamıza dönecek olursak

- ✓ Beslenmesine dikkat ediyor
- ✓ Açlık kan şekeri yüksek
- ✓ Bazal başlanırsa daha sonra bazal-plus ve&veya bazal bolusu yapacak ve karbonhidrat sayacak kapasitesi de var
- ✓ **A1c>8%: 0.2–0.3 U/kg/day..... (hasta HbA1c: 9,2)**
- ✓ **75 kg x 0,2 = yaklaşık 16 ünite Glargin (sabah veya akşam aynı saatte)**
- ✓ **metformin 2x1000 mg, dapagliflozin 1x1, sitagliptin 5 mg 1x1**
- ✓ **Uyum açısında metformin-sitagliptin kombinasyonu, dapagliflozine devam**
- ✓ **Hedef AKŞ ye ulaşıncaya kadar Üçgünde bir 2 ünite titrasyon önerildi**
- ✓ Doz ayarlaması için sık KŞ ölçümü planlandı
- ✓ Diyabet hemşiresi ve beslenme uzmanına yönlendirildi
- ✓ 1 ay sonra KŞ ölçümü ile kontrole çağrıldı.

	Sabah aç	Sabah tok	Öğlen aç	Öğlen tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece 2400	Gece 03.00
1. gün	120	140	105	125			155	145
2.gün	95	174			122	162		
3.gün	130	145			105	125		

- ✓ **Metformin-sitagliptin,**
- ✓ **Dapagliflozine**
- ✓ **İnsülin glarjin: 16-----26 ünite**

Nereye kadar titrasyon ? Aşırı Bazalizasyon

- ✓ Tedavi kılavuzları bazal insülin dozu için kesin bir üst sınır vermez
- ✓ Çok Fazla Bİ, Çok fazla etki anlamına gelmiyor
- ✓ Artan bazal insülin dozu ile glisemik tedavi arasında doğrusal olmayan bir ilişki var
- ✓ 0.3 Ü/ kg / gün üzerindeki Bİ dozlarında belirginleşir
- ✓ Bİ bir 'tavan etkisine' sahiptir. 0.5 U / kg gün dozudur
- ✓ Bİ dozu arttıkça, açlık glikozu ve HbA1C'deki azalma daha az, kilo alımı ve hipoglisemi riski daha fazla

Bazal İnsulinlerin Bize Sundukları

- ✓ Nispeten basit ve kabul edilebilirliği yüksektir, İnsuline daha kolay başlama
- ✓ Daha yaygın insulin kullanımı
- ✓ Erken insulinizasyon
- ✓ Sık aralıklı insulin tedavisine geçişte kolaylık
- ✓ Hipoglisemi sıklığında azalma
- ✓ APG düzelir.
- ✓ Hepatik glukoz üretimini ve lipogenezi önler.
- ✓ **Gece boyu beta hücre istirahati sonucu postprandiyal insülin yanıtı da düzelir**

Bazal insülinlerle ne kadar başarıya ulaşıyoruz

- ✓ HbA1c hedefine ulaşılması klinik uygulamada genellikle yetersizdir;
- ✓ T2D'li Avrupalı ve ABD'liler üzerinde yapılan büyük bir gözlemsel çalışma,
- ✓ Bazal insülin başlatılanların 3 ve 24 ay sonra % 79.1 ve % 72.2'sinin HbA1c'nin % 7,0 ulaşamadığı görülmüştür

OLGU-2

✓ OD, 56 yaşında, erkek, emekli bankacı

✓ Yakınma ; gece kan şekeri düşüklüğü

✓ 10 yıl tip 2 diyabet, vildagliptin-met

✓ 1 yıl önce glargin insülin başlanmış ve doz titrasyonla 40 üniteye çıkılmış

✓ Son zamanlarda beslenmesine dikkat etmesine rağmen kan şekerlerinde düzensizlik başlamış

Bazan çok düşüyor, bazan da çok yükseliyormuş

✓ son bir ay içinde 4-5 kez geceleri terleme ve çarpıntı ile uyandığını ve kan şekerini ölçtüğünde 50-

70 mg/dl civarında olduğunu söylüyor

- ✓ Özgeçmiş : 10 yıldır tip 2 diyabet, 9 yıldır hipertansiyon ve hiperlipidemisi mevcut, atorvastatin 1x20mg, losartan 1x100 mg+hct
- ✓ Soygeçmiş: Baba ve iki kız kardeşi tip 2 DM
- ✓ Fizik muayene: Boy: 156 cm, Kilo: 67 kg, BMI:27,5 kg/m²
- ✓ Kan basıncı:130/80 mmHg, N:80/dk, ritmik,
- ✓ Sistemlerin muayene bulgularında herhangi bir patoloji saptanmadı

AKŞ	210 mg/dl
TKŞ	286 mg/dl
HbA1c	%8.1
Kreatinin	0.6 mg/dl
AST (SGOT)	21 U/L
ALT (SGPT)	24 U/L
Trigliserid	123 mg/dl
HDL	47 mg/dl
LDL	110 mg/dl
M.albuminüri	6 mg/l
Gözdibi	Normal

	Sabah aç	Sabah tok	Öğlen aç	Öğlen tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece 2400	Gece 03.00
1. gün	160	280	80	195				165
2.gün	150	310			133	223		60
3.gün	290	270			90	245		75

vildagliptin-met , Lantus 40

Sabah açlıkta hiperglisemi;

- Dawn fenomeni,
- Somogyi effect,

Gece yarısı KG ölçümü

Mevcut tedavi ile Hedef Glisemi Değeri Saęlanamıyorsa

- ✓ Genel değerlendirme yapılmalı,
- ✓ Medikal Beslenme Tedavisi - Egzersiz planı kontrol edilmeli,
- ✓ İnsülin etkinlięi kontrol edilmeli,
- ✓ Fokal enfeksiyon ya da insülin ihtiyacını artıran olay araştırılmalı,
- ✓ Uygulama yeri ve şekli kontrol edilmeli.
- ❖ Bunlara rağmen glisemi regülasyonu sağlanamıyorsa tedavisi yoğunlaştırılmalı

Ne yapalım ?

Neden ?

- a. Başka bir OAD ekleyelim
- b. Kullandığı insülinin dozunu arttırırım
- c. Bazal insülini 2 doza bölüp dozunu arttırırım
- d. Bazal insülin tedavisini bazal –bolus tedaviye yoğunlaştırırım
- e. Bazal insülin tedavisini premix tedavi olarak yoğunlaştırırım



**Bazal insülini Yoğunlaştırmada
bazal-bolus tedavi mi
karışım insülin tedavisi mi?**



❖ NovoMix 30

✓ %30 insülin aspart

%70 insülin aspart protamin kristali

❖ Humalog Mix 25

✓ %25 insülin lispro

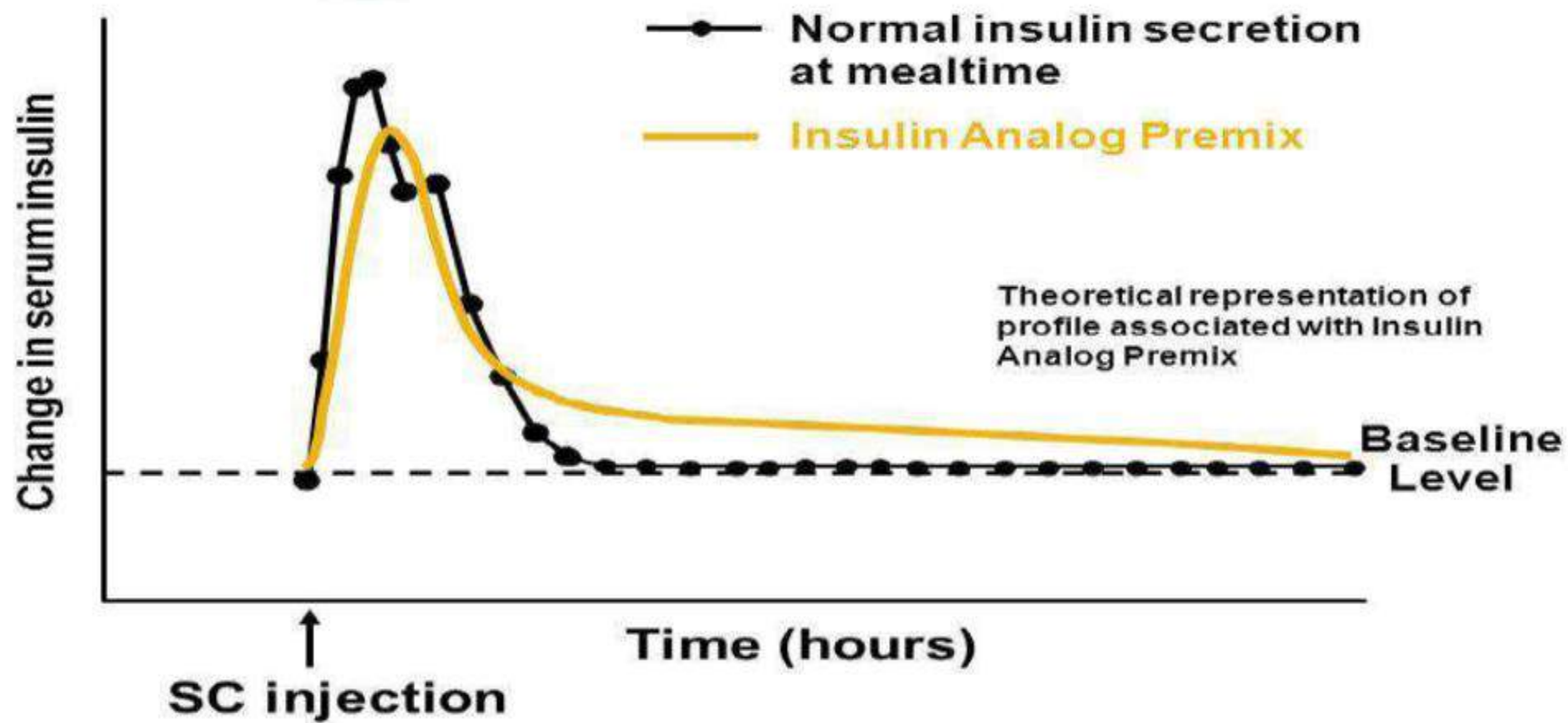
%75 insülin lispro protamin kristali

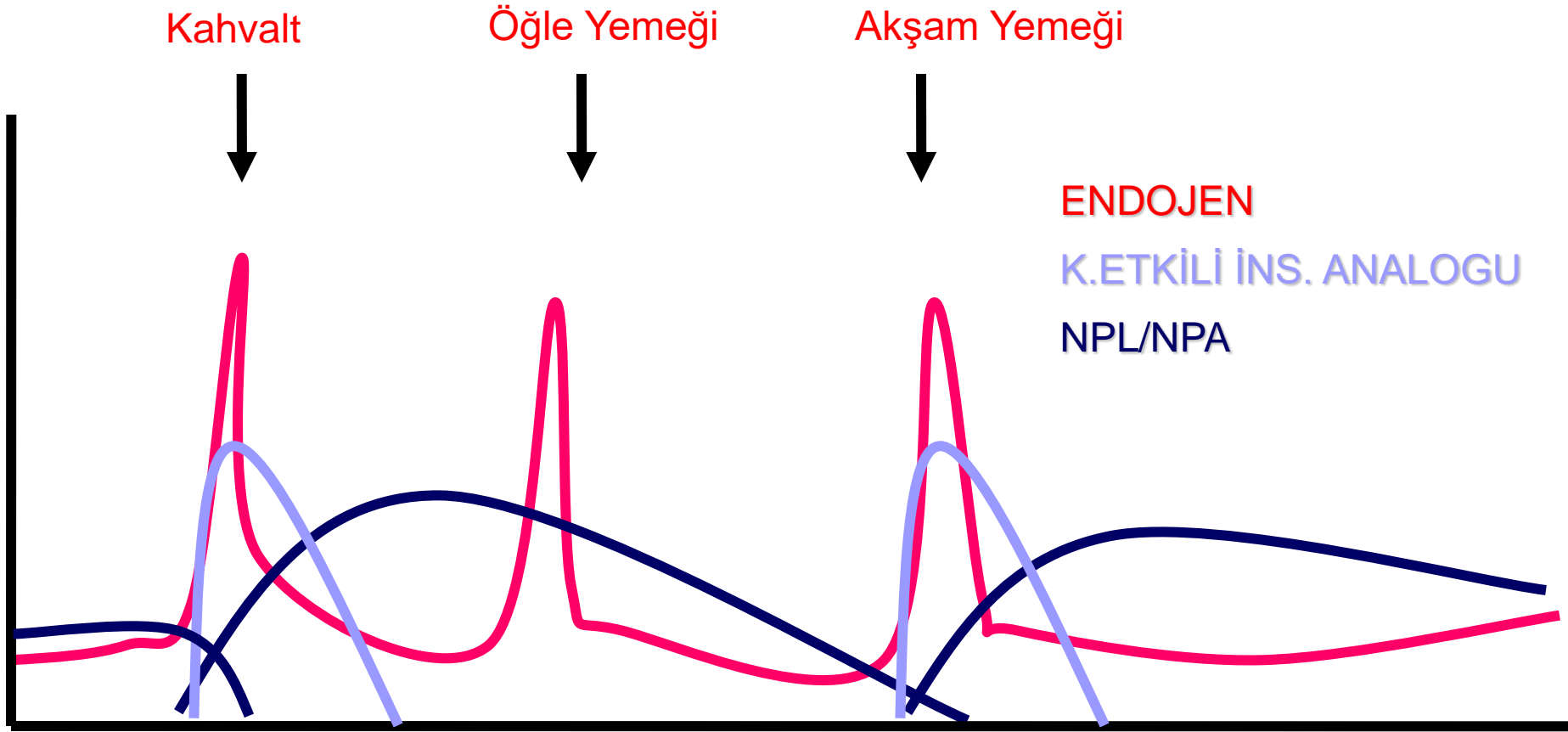
❖ Humalog Mix 50

✓ %50 insülin lispro

%50 insülin lispro protamin kristali

- ✓ Fizyolojik insülin profilini daha yakından taklit etmek için geliştirilmiştir.
- ✓ Hızlı emilimi olan insülin aspart ve lispro postprandiyal glukozu hedefler.
- ✓ Protamine insülinlerin geç absorpsiyonu ile bazal insülin ihtiyacı karşılanır.





Sabah NovoMix 30 / Humalog Mix 25-50
Akşam NovoMix 30 / Humalog Mix 25-50

İnsülin Yoğunlaştırma Yönteminin Belirlenmesinde Rol Oynayan Faktörler

Faktör	Hazır Karışım İnsülin	Bazal bolus tedavi
Hastanın enjeksiyon sıklığı tercihi	Daha az enjeksiyon tercih ediyor	Çok sayıda enjeksiyon sorun değil
Yaşam tarzı, yemek zamanı ve karbonhidrat içeriği değişkenliği	Günlük rutini değişken değil	Değişken günlük yaşam
Postprandiyal hipergliseminin varlığı	Orta derecede postprandiyal hiperglisemi	Ciddi derecede postprandiyal hiperglisemi
Hastanın tedaviyi uygulama becerisi	Sınırlı kognitif fonksiyon	Motive ve yeterli kognitif fonksiyon
Eğitim ve psikolojik destek	Sınırlı	Desteğe ulaşımında sorun yok

Biz ne yapalım ?

- ✓ Öngörülebilir bir hayatı var
- ✓ Düzenli yemek yiyor
- ✓ Sık enjeksiyon yapmak istemiyor
- ✓ Sık kan şeker ölçümü yapmak istemiyor

Hasta açısından önemli kriterler

- ✓ Hipoglisemileri oluyor
- ✓ hbA1c hedefte değil
- ✓ Bazal insülin maksimum dozda titre edilmiş
- ✓ Hem açlık hem tokluk kan şekerleri yüksek seyretmeye başlamış

Bazal insülin tedavisinden karışım insüline ne zaman geçilmeli

- ✓ İnsülin tedavisinin yoğunlaştırılması başlanması kadar önemli
- ✓ Hipoglisemi olmadan maksimum dozda titre edilmiş bazal insüline rağmen 3-6 ay boyunca kişiselleştirilmiş HbA_{1c} hedefine ulaşamıyorsa
(> 0,5 U/kg/günlük bazal insülin dozu kilo artışına veya artan hipoglisemi riskine neden olabilir)
- ✓ Açlık ve/veya tokluk kan glukozunun kontrol altına alınamaması
- ✓ Açlık kan glukozunu kontrol etmek için doz arttırıldığında hipoglisemi ortaya çıkması

basal insülden karışım insülin tedavisine geçiş

- ✓ Bazal insülden bire bir doz transferi
- ✓ Günlük toplam doz, kahvaltı öncesi ve akşam yemeğinden önce **%50: %50'**
- ✓ Herhangi bir kontrendikasyon yoksa, metformine devam edilmeli
- ✓ DPP4-I ve SGLT2-I devam ettirilebilir
- ✓ İnsülin salgılatıcılar kesilmeli (sülfonilüreler, glinidler)
- ✓ Glitazon (ağırlık ve su tutma etkileri açısından) ve SGLT2-İ (normo veya hiperglisemik ketoasidoz durumunda) dikkat edilmeli

Doz titrasyonu

- ✓ Karışım insülin yemekten hemen önce veya yemeğe başladıktan sonra 15 dakika içinde enjekte edilebilir
- ✓ Karışım insülin dozu son 3 günün en düşük kan glukoz düzeyine göre ayarlanır
- ✓ Doz ayarlamaları haftada 1-2 kez yapılmalıdır
- ✓ Her defasında sadece bir doz titre edilmeli
- ✓ Önce akşam yemeği dozunu, ardından kahvaltı dozunu ayarlayın

Karışım İnsülin Doz Ayarlaması

Doz ayarlaması her 3-4 günde bir yapılmalıdır (haftada 2 kez)

Günde iki kez karışım insülin dozlaması
<ul style="list-style-type: none">•Sabah insülin dozunu akşam yemeği öncesi KŞ değerine göre•Akşam yemeği öncesi insülin dozunu kahvaltı öncesi (açlık) KŞ değerine göre
KŞ <50 mg/dL → - 4 ünite azaltın
KŞ 50-80 mg/dL → - 2 ünite azaltın KŞ 80-130 mg/dl değişiklik yok
KŞ 110-139 mg/dL → + 2 ünite arttırın
KŞ >140 mg/dL → + 4 ünite arttırın

- ✓ Vildagliptin –metformin kombinasyonuna devam edildi
- ✓ Bazal insülin 40 ünite.....
- ✓ Sabah: 20, akşam 18 novamix 30 a geçildi
- ✓ Yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme ve egzersiz tekrar anlatıldı

Sabah: 20, akşam 18 novamix 30

Hastanın 1 hafta sonraki ölçüm değerleri aşağıdaki şekildeydi

Gün	Sabah aç	Sabah tok	Öğle aç	Öğlen tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece	
1	180	170	118		152	130		
2	136		94		134		65	
3	215	200	99		100			
4	152		83		116	144	95	
5	130		100		115			

Geceleri hipoglisemiye girdiği tespit edilerek doz düzenlemesi yapıldı ve insülin dozu 20 + 14 olarak tekrar düzenlendi.

VAKA 3

❖ R. S. Erkek hasta 50 Y, Tesisatçı

✓ Çok su içme çok idrar çıkma, halsizlik, yorgunluk kilo kaybı

✓ 8-9 kilo kaybetmiş

✓ 4-5 aydır şikayetleri mevcut

✓ 3-4 gün önce yapılan tetkiklerinde AKŞ: 268 mg/dl

✓ HbA1c: %13,3

✓ Random kan şekeri 358

- ✓ **Soygeçmişi:** annede DM
- ✓ **Alışkanlık :** Özellik yok
- ✓ **FM Boy:**163 cm, **Ağırlık:** 75 kg, **BMI:** 28,2 kg/m²
- ✓ **TA:**140/90 mmHg, **N:** 80 /dk, ritmik,
- ✓ Diğer sistemlerin muayene bulguları normal

AKŞ	268 mg/dl
TKŞ	358 mg/dl
HbA1c	%13,3
Kreatinin	0.86 mg/dl
AST (SGOT)	11 U/L
ALT (SGPT)	14 U/L
Trigliserid	123 mg/dl
LDL	135 mg/dl
İdrar glukoz	****
Gözdibi	Normal

- ✓ Başlangıçtaki **A1C** \geq %10-11, APG >250 mg/dl veya random PG >300 mg/dl olan ya da
- ✓ Poliüri, polidipsi noktüri ve kilo kaybı gibi hiperglisemik semptomları bulunan hastalarda tedaviye insülin ile başlanmalı
- ✓ İnsülin tedavisi tercihen bazal-bolus (veya karışım) insülin ile yapılmalı ve beraberinde mümkünse metformin de verilmeli

Katabolik semptomları olan hastaya yatış önerildi, ancak hasta kabul etmedi

İnsüline naif hastalarda karışım insülin tedavisi

- ✓ Toplam günlük doz, vücut kitle indeksi, aktivite ve beslenme durumuna bağlı olarak, **0.3 - 0.6 U** / kg olarak hesaplanır
- ✓ Günlük toplam doz, kahvaltı öncesi ve akşam yemeğinden önce **%50: %50**
- ✓ Kontrendikasyon yoksa, metformine devam edilmeli
- ✓ DPP4-I ve SGLT2-I devam ettirilebilir
- ✓ İnsülin salgılatıcılar kesilmeli (sülfonilüreler, glinidler)
- ✓ Glitazon (ağırlık ve su tutma etkileri açısından) ve SGLT2-İ (normo veya hiperglisemik ketoasidoz durumunda) dikkat edilmeli

- ✓ Hasta genel olarak çok aktif olduğunu ve hiç oturmadığını belirtti
- ✓ Total insülin dozu: $75 \times 0.3 = 22$ ünite
- ✓ Sabah: 12, akşam: 8 Novomix30
- ✓ Diaformin 2x1
- ✓ Trajenta 1x1
- ✓ Beslenme uzmanı ve eğitim hemşiresi görüldü
- ✓ Hastadan üçgünlük kan şeker takibi istendi

	Sabah aç	Sabah tok	Öğlen aç	Öğlen tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece 2400	Gece 03.00
1. gün	114	90	101	234	101	101		144
2.gün	117	89	89	176	145	90		153 142
3.gün	134	140	104	276	98	158		167

- ✓ Sabah: 12, akşam: 8 novomix30
- ✓ Diaformin 2x1****titre edilerek doz artışı yapıldı
- ✓ Trajenta 1x1

	Sabah aç	Sabah tok	Öğlen aç	Öğlen tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece 2400	Gece 03.00
1. gün	130	75	89	127	103	147		139
2.gün	122	127	64	87	98	168		153 142
3.gün	111	88	157	112	106	177		167

- ✓ Novomix sabah: 10 akşam 8



- ✓ Novomix sabah: 8 akşam 8

	Sabah aç	Sabah tok	Öğlen aç	Öğlen tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece 2400	Gece 03.00
1. gün	113	125	93	101	152	138		139
2.gün	167	80	90	118	118	124		102
3.gün	86	70	86	84	121	105		135

✓ Novomix sabah: 8 akşam 8



✓ Novomix sabah: 6 akşam 6

DİAFORMİN 2X 1 TABLET
TRAJENTA SABAH TOK ALIYOR
JARDİNACE 1X1 EKLENDİ

İnsülin başlangıç: 10.04.2021

İnsülin stoplanması: 27.04.2021

hazır karışım insülin

- ✓ OAD tedavisi ile iyi glisemik kontrol sağlanamayan
- ✓ OAD +bazal insülin tedavisi ile iyi glisemik kontrol sağlanamayan
- ✓ Bazal HbA1c değerleri yüksek ve postprandiyal BG seviyeleri yüksek olan
- ✓ Şiddetli hiperglisemi durumunda akut tedavi olarak faydalı
- ✓ Karbonhidrat sayamayan
- ✓ Düzenli günlük yaşamı olan (öğün ve ara öğünlerini düzenli alabilen)
- ✓ Kan şekeri izlemi için isteksiz
- ✓ Daha az enjeksiyon yapmak isteyen
- ✓ Kolay uygulanabilir bir tedavi olması nedeniyle sınırlı kognitif fonksiyonları olan ve sınırlı sağlık sistem desteği olan hasta grubu için uygundur

OLGU 4

- ✓ SE 68 yaşında kadın hasta
- ✓ Bilinen DM yok
- ✓ Bir aydır çok su içe çok idrar çıkma kilo kaybı halsizlik, yorgunluk
- ✓ 6 kg istemsiz kayıp olmuş
- ✓ Vaginal kaşıntı ve idrar yaparken yanma
- ✓ Yapılan tetkiklerinde AKŞ: **489**, hba1c: 11,7
- ✓ Özgeçmiş: Kolesistektomi, HT: codiovan, adalat corno 30
- ✓ Soygeçmiş: Annede AC, Baba: KVH

Fizik muayene: Boy:160 cm, Ağırlık: 99

kg, BMI:

TA:140/90 mmHg, N: 88 /dk, ritmik,

Ayakta mantar enfeksiyonu

TANI:

YENİ TANI TİP-2 DM

HİPERTRİGLİSERİDEMI

HİPERTANSİYON

LABORATUAR VERİLERİ

AKŞ	268 mg/dl
HbA1c	%11,7
Kreatinin	0.86 mg/dl
AST (SGOT)	11 U/L
ALT (SGPT)	14 U/L
Trigliserid	657 mg/dl
İdrar glukoz	**
İdrarda lökosit ve nitrit	****
C –peptit	1,29

Sadece yoğun insülin tedavisi,

tedavinin 1 - 2 günü içinde

hiperglisemi ve lipotoksisiteyi güvenilir bir şekilde düzeltebilir

- ✓ Hasta kliniğe yatırıldı (03.04.2021), üriner enf için AB başlandı,
- ✓ İnsülin infüzyonu verildi
- ✓ Kan şekeri 200 civarına gelince sc tedaviye geçildi
- ✓ 3x8 novorapid, 1x20 lantus, diaformin 2x1, trajenta 1x1 ile 2 gün regülasyon sağlandıktan sonra
- ✓ Taburcu ederken
- ✓ Ryzodeg insüline sabah 22 akşam 22
- ✓ Diaformin 2x1, trajenta 1x1, lipanthyl 267
- ✓ Hastanın kan şeker takip çizelgesine göre haftada iki gün doz ayarı yapılarak en son sabah 4 akşam 4 üniteye düşüldü ve sonra stoplandı

1 ay sonra (04.05.2021)

✓ Hba1c, öncesi: %**11,7** sonrası: **9,1**

✓ C peptit: öncesi: **1,2** sonrası: **3,2**

✓ AKŞ 97

✓ Kreatinin: 0.7

✓ LDL-kolesterol: 85

✓ Trigliserit: 176

✓ insülin ryzodeg stoplandı

✓ trajenta 1x1

✓ glifor 2x1 tok

✓ forziga 1x1

✓ Lipanthyl 267

Kime bazal-bolus insülin tedavisi

- ✓ Değişken yaşamı olan ve glisemik indexi yüksek gıdalar ile
- ✓ Sıkı glisemik kontrol gereken, tedavi uyumu iyi hastalar
- ✓ Sıkı KŞ takibi yapabilecek hastalar(optimal günde 7 kez KŞ ölçümü)
- ✓ İnsülin titrasyonunu öğrenip uygulayacak hastalar
- ✓ KH sayma yöntemini bilen hastalar,

Beslenmeye göre doz ve enjeksiyon sayısı düzenlenir ve günlük yaşamda esneklik sağlar

Davranışsal müdahalelerin (kilo yönetimi ve fiziksel aktivite) pekiştirilmesini ve diyabetin kendi kendine yönetim eğitimi ve kişiselleştirilmiş tedavi hedeflerine ulaşmak için destek sağlanmasını içeren Şekil 9.1'deki ilkeleri kullanın.



A1C'yi azaltmak için enjekte edilebilir tedavi gerekiyorsa¹

Çoğu hastada insülinde önce GLP-1 RA'yı düşünün²

BAŞLATMA: Seçilen ajan için uygun başlangıç dozunu başlatın (sınıf içinde değişir)
TİTRASYON: İdame dozunun titrasyonu (sınıf içinde değişir)

Halihazırda GLP-1 RA kullanılıyorsa veya GLP-1 RA uygun değilse VEYA insülin tercih edilirse

A1C hedefinin üzerindeyse

Bazal insülin ekleyin³

Bazal insülin seçimi, maliyet dahil olmak üzere hastaya özgü hususlara dayanmalıdır. İnsülin maliyeti bilgileri için **Tablo 9.3'e** bakın.

Bazal analog veya yatma zamanı NPH insülini ekleyin

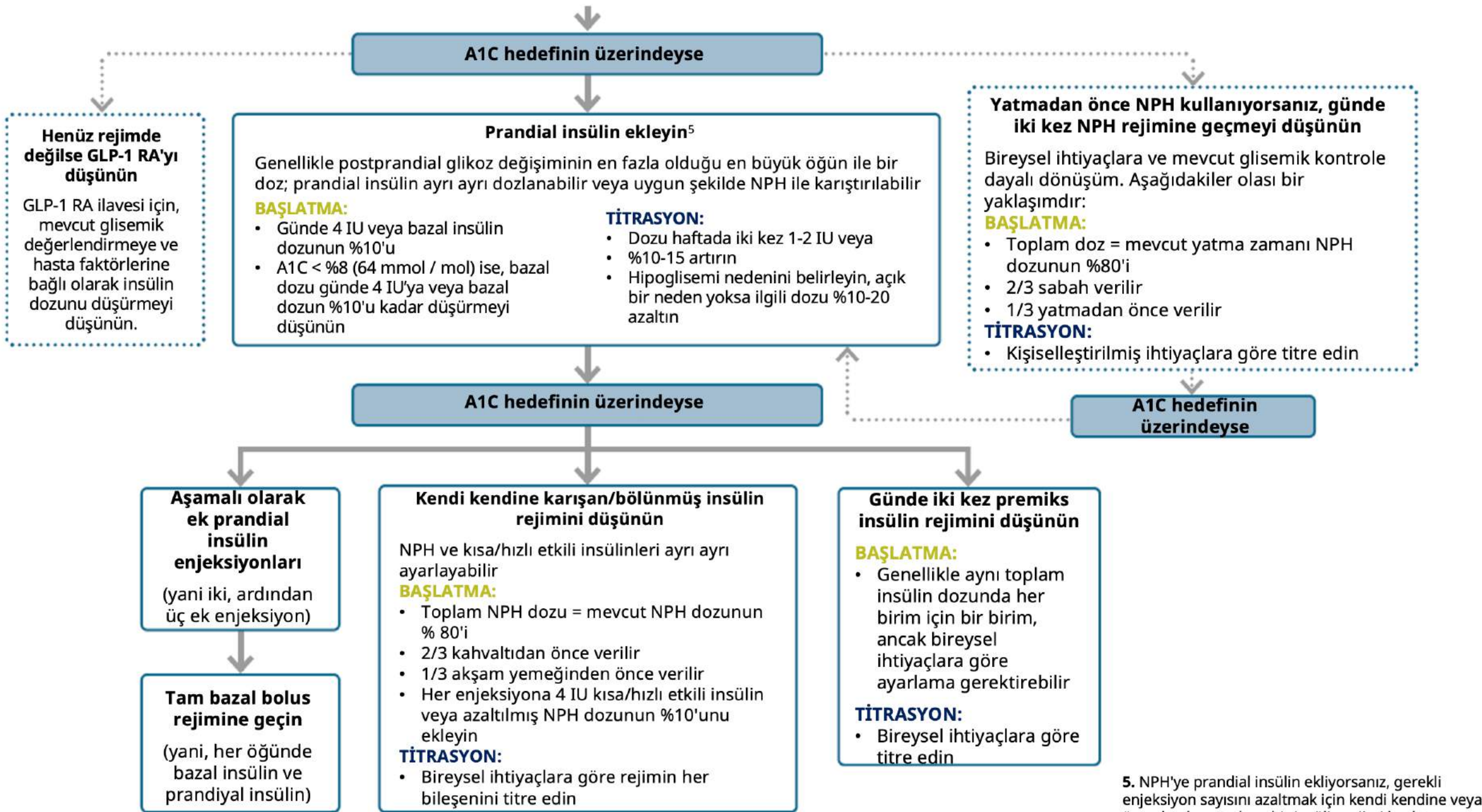
BAŞLATMA: Günde 10 IU VEYA 0.1-0.2 IU/kg başlayın
TİTRASYON:

- Açlık plazma glikoz hedefini belirleyin (bkz. Bölüm 6: Glisemik Hedefler)
- Kanıta dayalı titrasyon algoritmasını seçin, örneğin hipoglisemi olmadan açlık plazma glukoz hedefine ulaşmak için 3 günde bir 2 birim artırın
- Hipoglisemi için nedeni belirleyin, açık bir neden yoksa dozu %10-20 azaltın

Bazal insülin dozunun yeterliliğini değerlendirin

Aşırı bazalizasyonu değerlendirmek için klinik sinyallerini ve yardımcı tedavileri dikkate alma ihtiyacını göz önünde bulundurun (örneğin, bazal doz >0.5 IU/kg, yüksek yatma zamanı-sabah ve/veya post-preprandial farklılık, hipoglisemi [farkında veya habersiz], yüksek değişkenlik)

1. Devam eden katabolizma kanıtı, hiperglisemi semptomları mevcutsa, A1C seviyeleri (>% 10 [86 mmol/mol]) veya kan glukoz seviyeleri (≥ 300 mg/dL [16.7 mmol/L]) çok yüksek olduğunda ilk olarak insülini enjekte edilebilir düşünün veya tip 1 diyabet teşhisi olasıdır.
2. GLP-1 RA'yı seçerken şunları göz önünde bulundurun: hasta tercihi, A1C düşürme, ağırlık düşürme etkisi veya enjeksiyon sıklığı. KVH var ise, kanıtlanmış KVH avantajı olan GLP-1 RA'yı düşünün. Ağızdan veya enjekte edilebilen GLP-1 RA uygundur.
3. GLP-1 RA ve bazal insülin kombinasyonundaki hastalar için sabit oranlı bir kombinasyon ürünü (iDegLira veya iGlarLixi) kullanmayı düşünün.
4. Hasta hipoglisemi geliştirirse ve/veya sıklıkla akşamları NPH uygulamayı unutursa ve uzun etkili bazal insülinin AM dozu ile daha iyi tedavi edilecekse, akşam NPH'sinden bazal analoğa geçmeyi düşünün.



5. NPH'ye prandial insülin ekliyorsanız, gerekli enjeksiyon sayısını azaltmak için kendi kendine veya önceden karıştırılmış bir insülin rejimi başlatmayı düşünün.

Algorithm for Adding/Intensifying Insulin



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

- Start: 10% of basal dose or 5 units

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

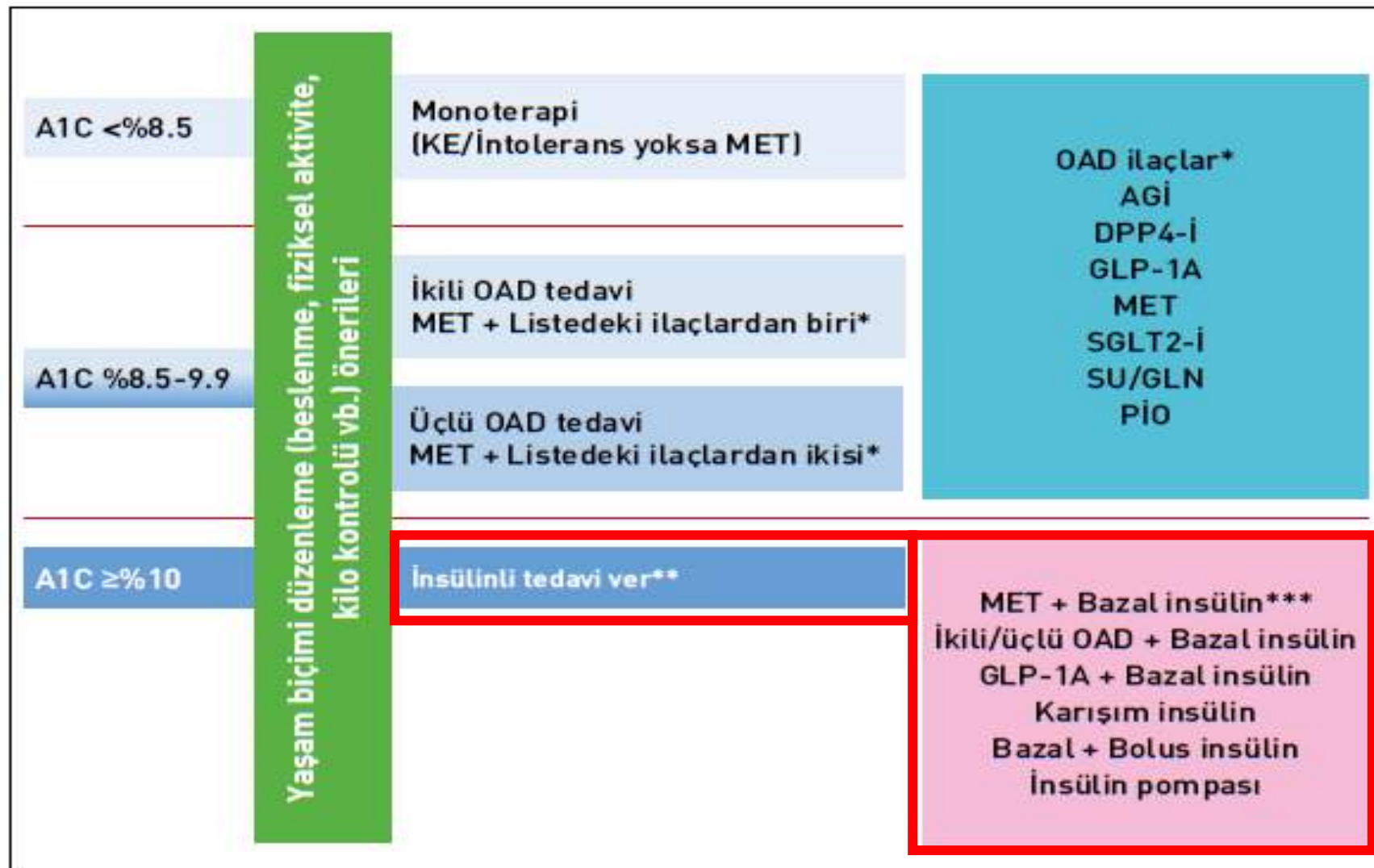
- Start: 50% of TDD in three doses before meals

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%

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	

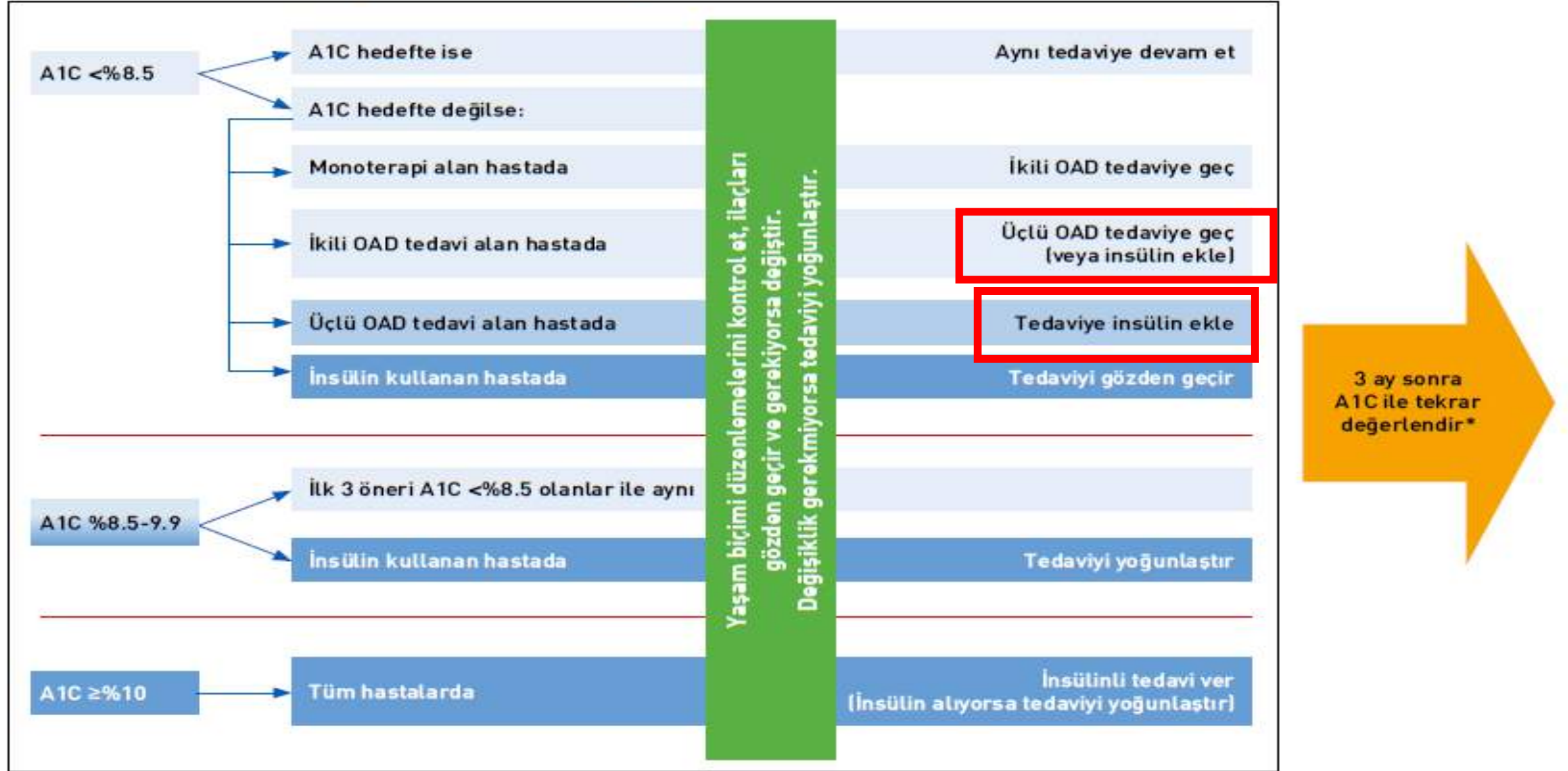
*İlaçlar harf sırasına göre dizilmiştir. Avantaj/dezavantajları dikkate alınarak uygun kombinasyon yapılabilir. Kombinasyonu uygun olmayan ilaçlar: SU ile GLN, GLP-1A ile DPP4-İ, SU ile hızlı/kısa etkili insülin içeren protokollerdir. Üç OAD'den fazlasının kombinasyonu önerilmez. KVH, KKY veya KBH olan hastalarda [renal fonksiyonlar dikkate alınarak] kanıtı olan GLP-1A veya SGLT2-İ grubu ilaçlar öncelikli seçilebilir.

**Hastada insülin endikasyonu varsa [Bknz. Bölüm 8] A1C kaç olursa olsun tedaviye insülin eklenir veya tamamen insülin tedavisi ile başlanır.

***Yüksek A1C nedeniyle insülin başlanan hastalarda genellikle tek başına insülin veya MET + İnsülin [Bazal, karışım veya bazal bolus] başlanıp zaman içinde tedavi düzenlenir.

KE: Kontrendikasyon, OAD: Oral antidiyabetik, MET: Metformin, SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar, GLN: Glinid grubu ilaçlar, PİO: Pioglitazon, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 analogları, SGLT2-İ: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, KBH: Kronik böbrek hastalığı.

Şekil 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 azaltma yapılmalıdır.
OAD; Oral antidiyabetik

TİP 2 DİYABETTE TEDAVİ YAKLAŞIMI

HbA1c	BETA HÜCRE REZERVİ (C peptid: ng/ml)	TEDAVİ PLANI	TEDAVİ SEÇENEKLERİ				
<8	YETERLİ	Metformin	Yaşam Tarzı Değişikliği				
8 - 10	YETERLİ	İKİLİ KOMBİNASYON Metformin	Sülfonilüre veya Glinidler	Pioglitazon	DPP4 İnhibitörleri	SGLT2 İnhibitörleri	GLP1 RA
>10	YETERLİ	ÜÇLÜ KOMBİNASYON Metformin					
	SINIRDA	BAZAL İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin					
	YETERSİZ	ÇOKLU DOZ İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin	Miks insülin kombinasyonları 1'li, 2'li, 3'lü	Bazal/ Bolus, Bazal + plus Koformilasyon insülin	DPP4, SGLT2, GLP1 RA		

SONUÇ

- ✓ Tip 2 diyabetin ilerleyen doğasının bir sonucu olarak, birçok hastanın insülin kullanması gerekecek
- ✓ İnsülinin zamanında başlatılmasıyla iyi glukoz kontrolü sağlanır
- ✓ Pankreas β hücrelerini korur
- ✓ Diyabetle ilişkili komplikasyonların gelişimini azaltılabilir

TEŞEKKÜR EDERİM

