

İnsülin Etki, Yan Etki, Saklama ve Uygulama koşulları

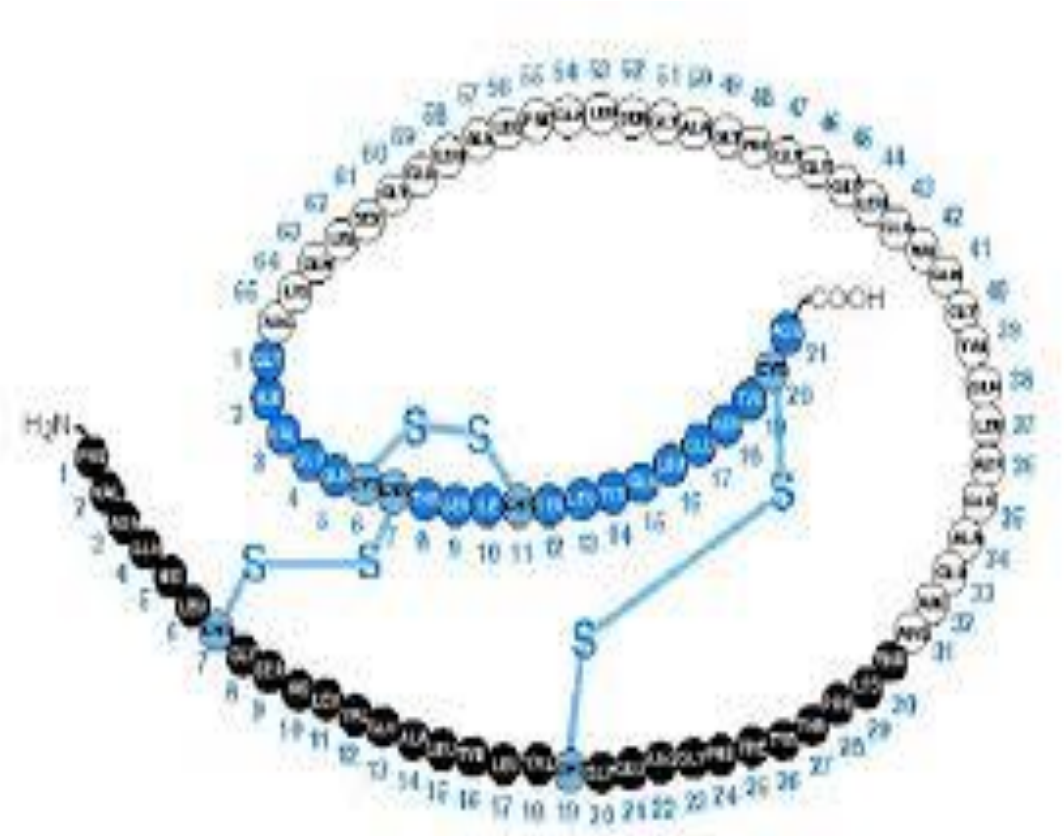
Dr.Murat YILMAZ

Reyap Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları

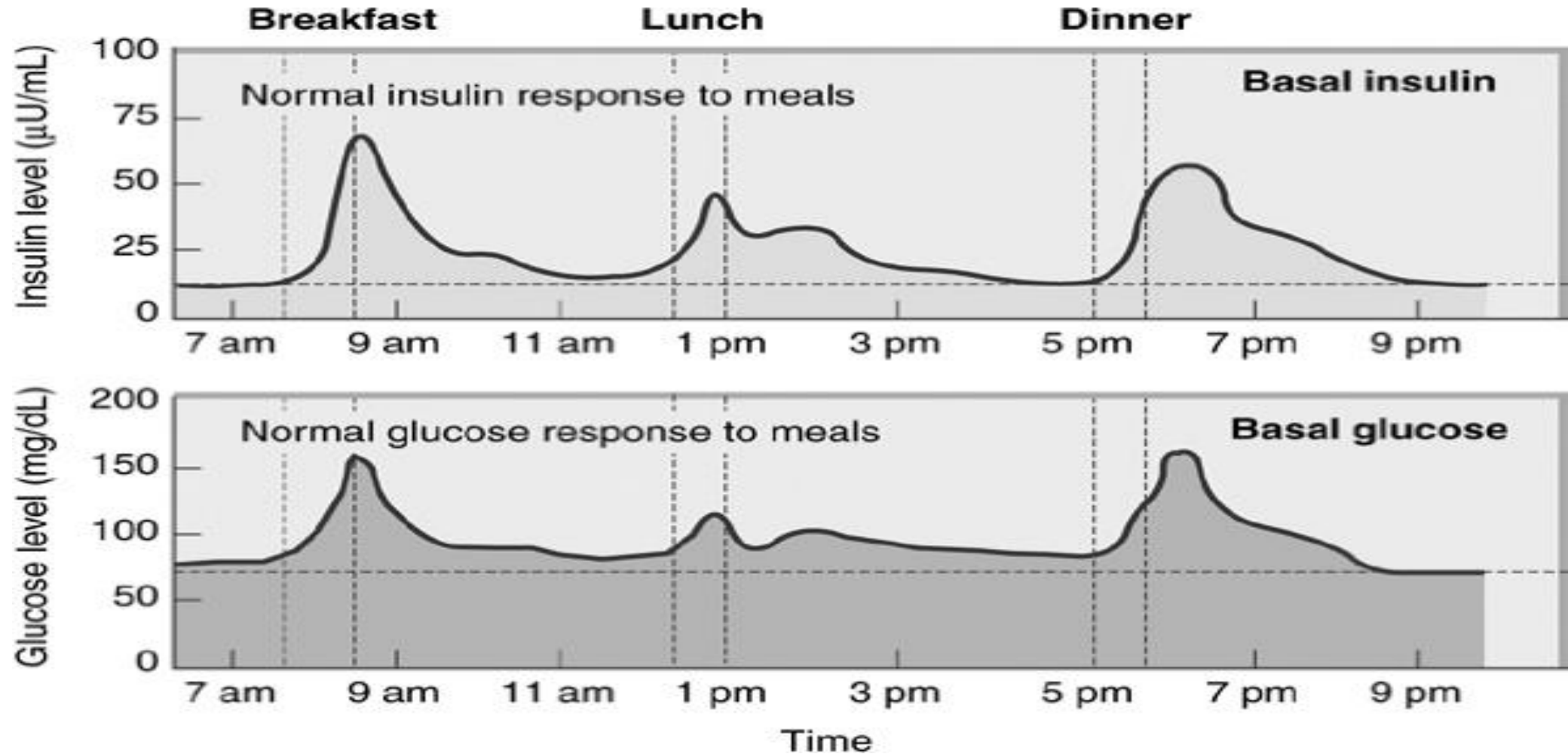
Çorlu-Tekirağ/İstanbul

İnsülin

- İnsülin pankreas adacık beta hücrelerinden salgılanan 51 aali 21 aa A ve 30 aa B zincirinden oluşan bir polipeptid hormondur
- Yarı ömrü 5 dakikadır
- Plazmada çözünmüş halde taşınır
- Ortalama 30-50ü/g insülin salgılanır

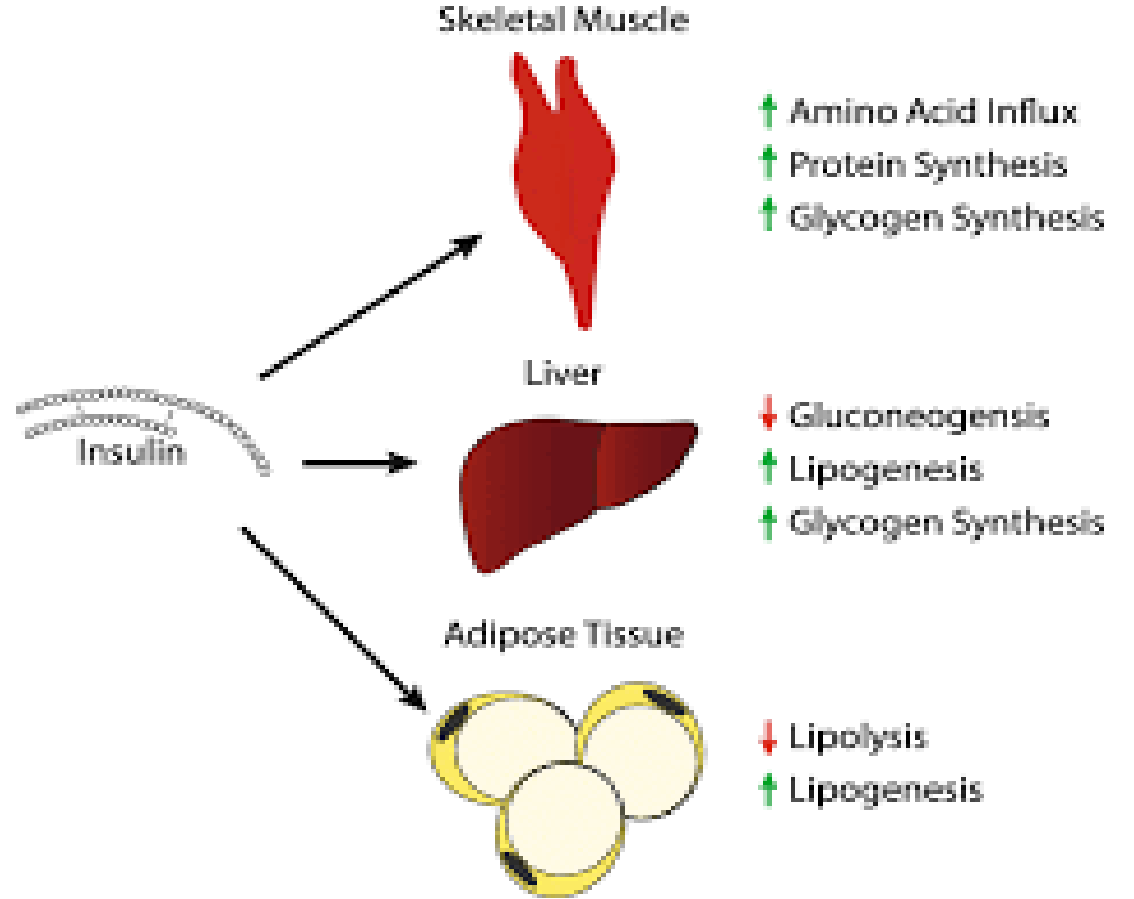


Fizyolojik insülin salgısı



İnsülin etkisi

- Karaciğer:
 - Glikojen sentezini uyarır
 - Lipogenezi uyarır
 - Glukoneogenezi inhibe eder
- İskelet kası
 - Glukoz alımı- metabolizmasını uyarır
 - Glikojen sentezini uyarır
 - Protein sentezini uyarır
 - Yağ asidi oksidasyonunu inhibe eder
- Yağ dokusu
 - Glukoz alımını uyarır
 - Lipogenezi uyarır
 - Lipolizi inhibe eder



İnsülin Keşfi

- Nicole Paulescu
- 1869-1931



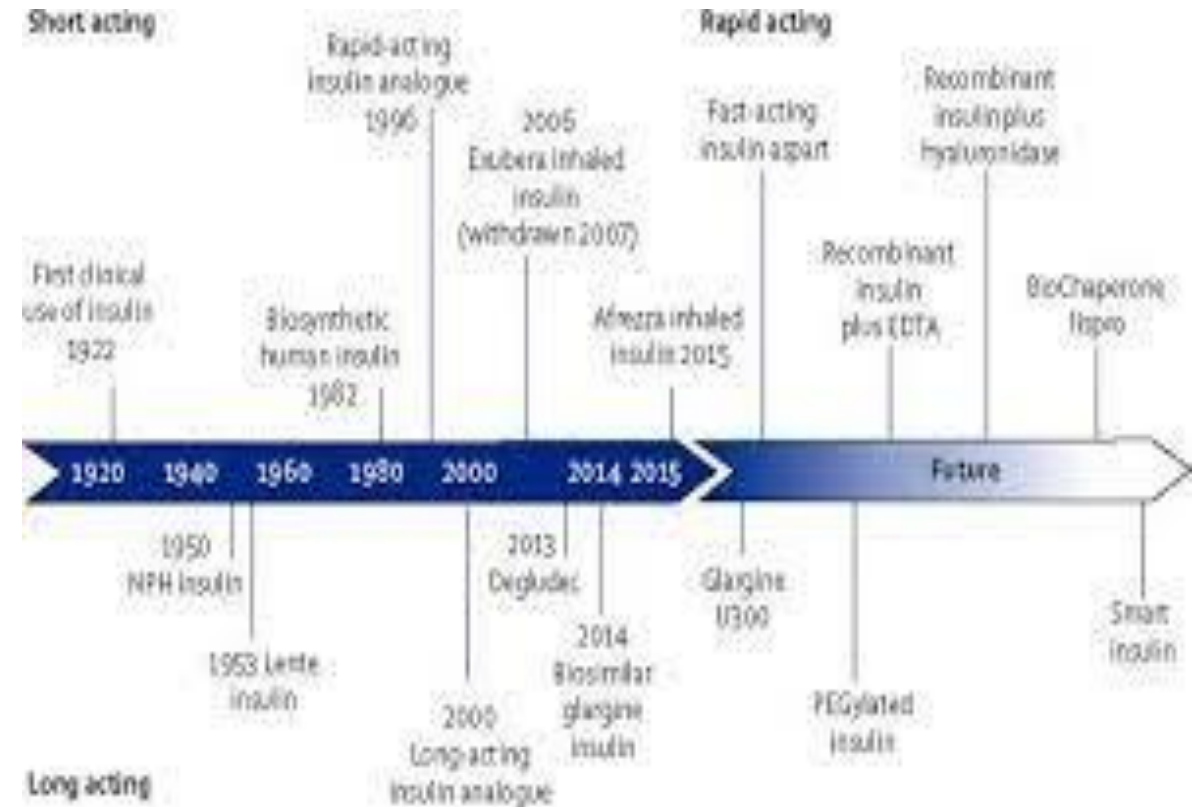
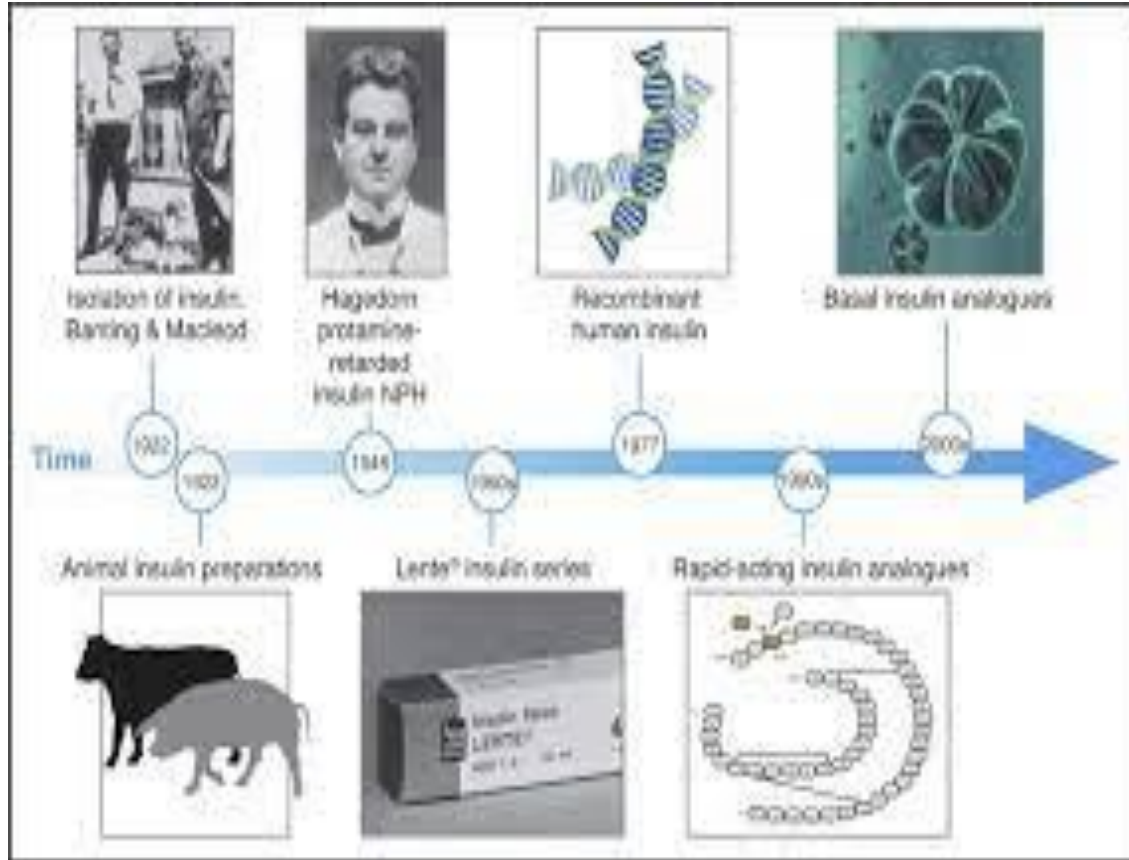
İnsülin keşfi

- 3 ağustos 1921 köpeğe enjekte ediliyor
- 1921 de yayınlanıyor
- 11 ocak 1922 de Mc Leoud Serumu (Banting- Best özütü) her iki kalçaya 7.5 cc olacak şekilde 14 yaşında Leonard Thompson (17 -7-1908- 20- 4-1935)a uygulanıyor
- İşletin---- insülin
- 3 mayıs 1922 de insülinin keşfi ilan ediliyor
- 3 haziran 1922 de ABD patent alıyor
- 1923 de Banting- mcLeoud Nobel ödülü alıyor
- Patenti 1 dolara Toronto Üniversitesine satılıyor
- 2007 14 kasım banting'in doğum günü Dünya diyabet günü (Birleşmiş millet

İnsülin keşfi

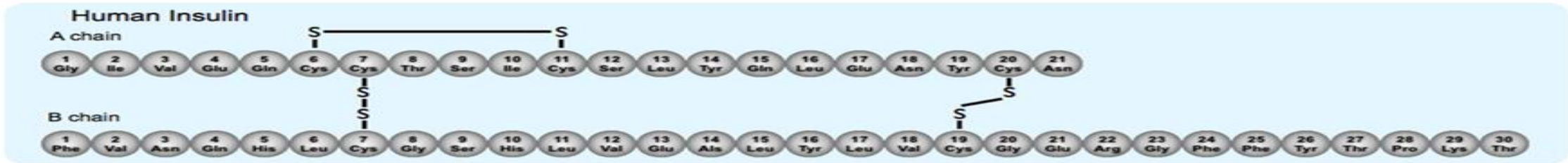


İnsülinin Dünü Bugünü Yarını

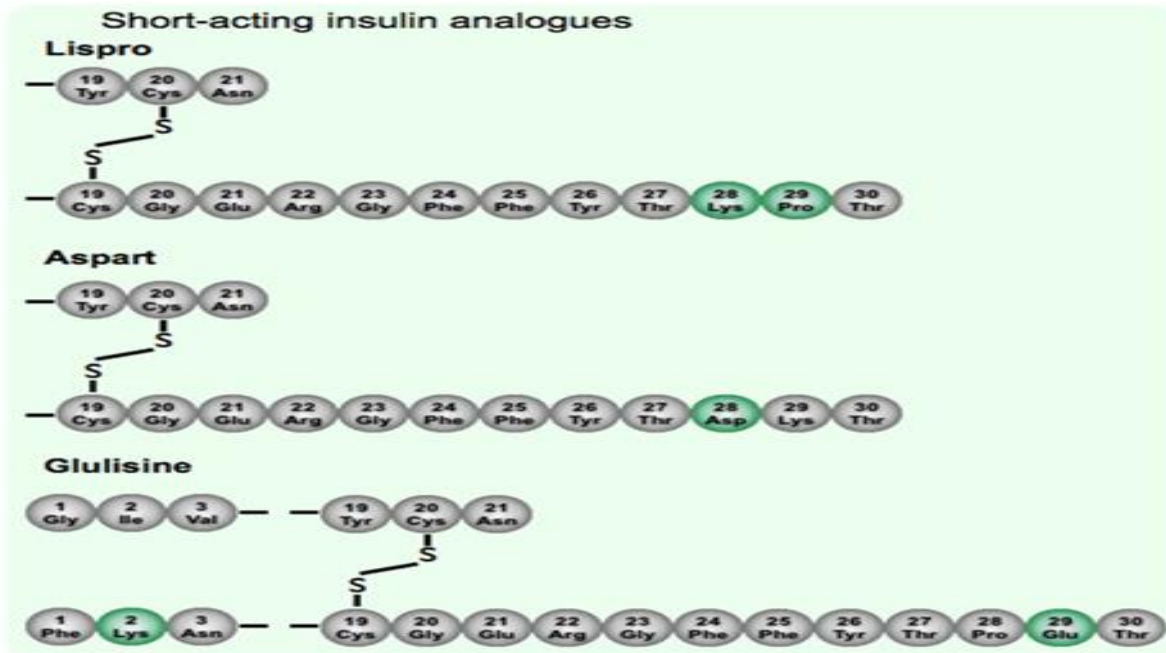


İnsülin

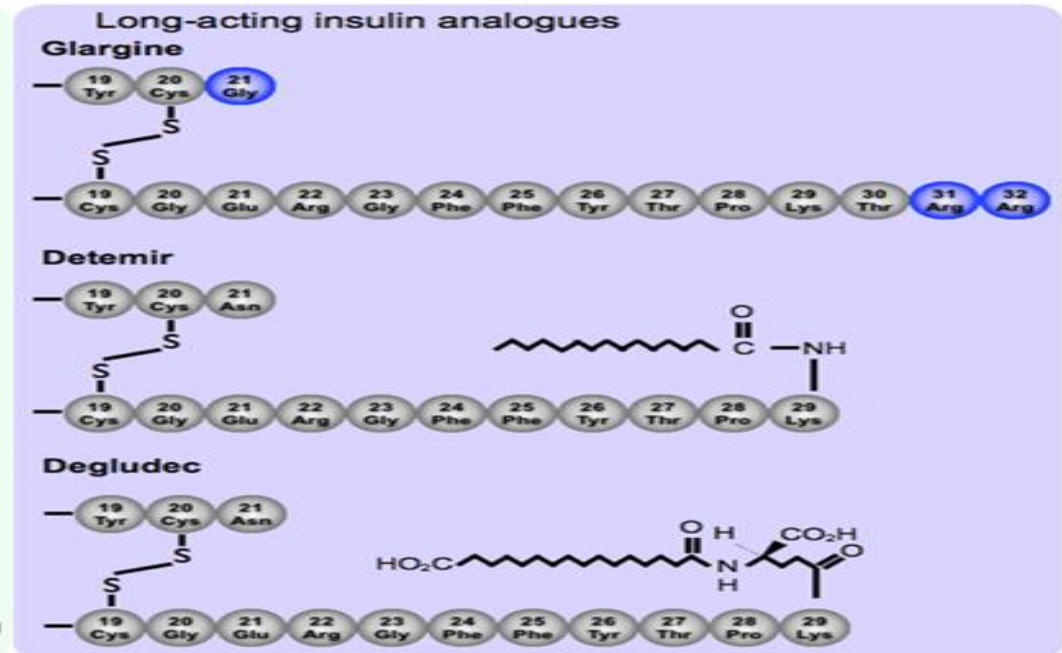
A



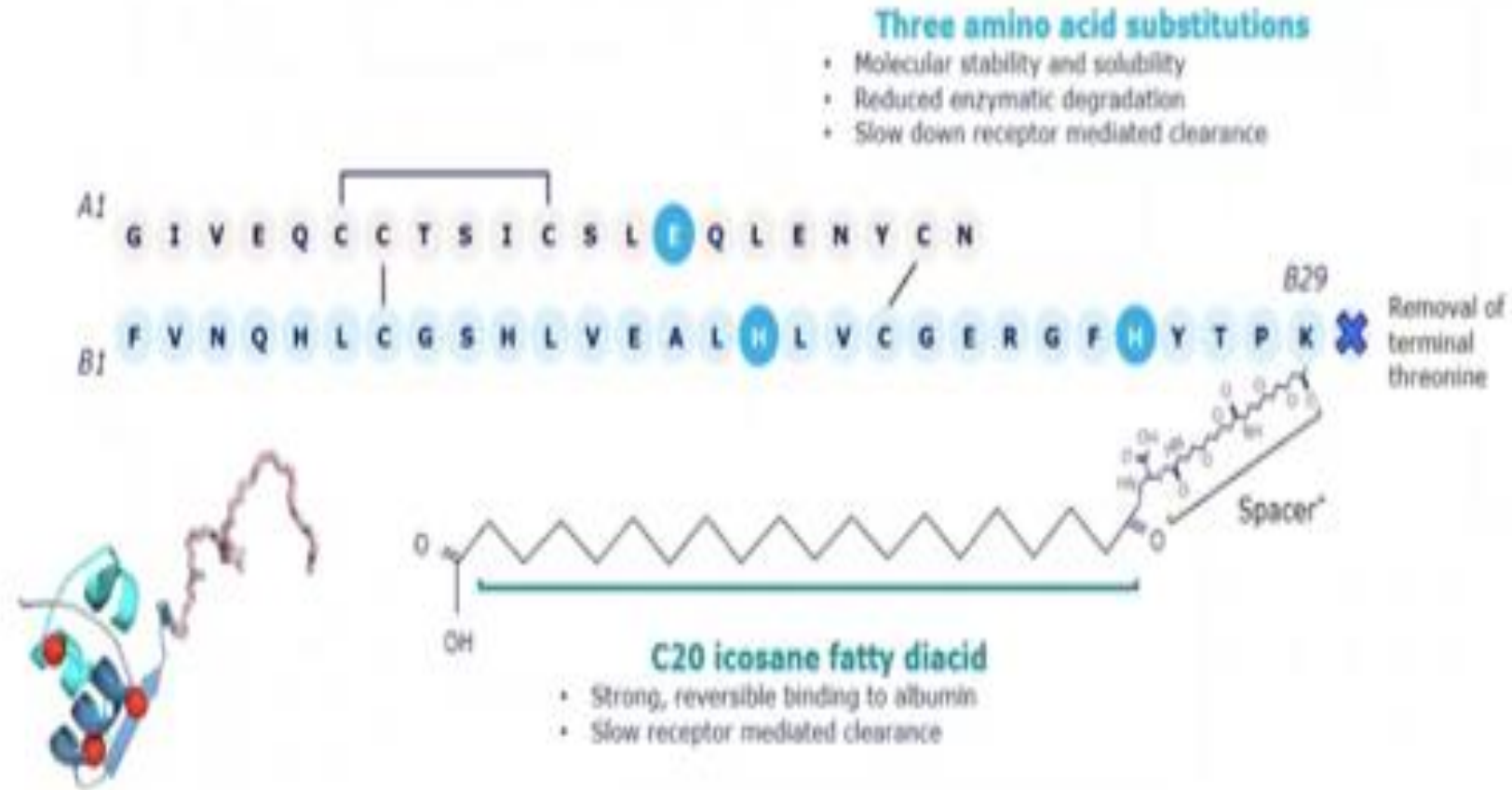
B



C



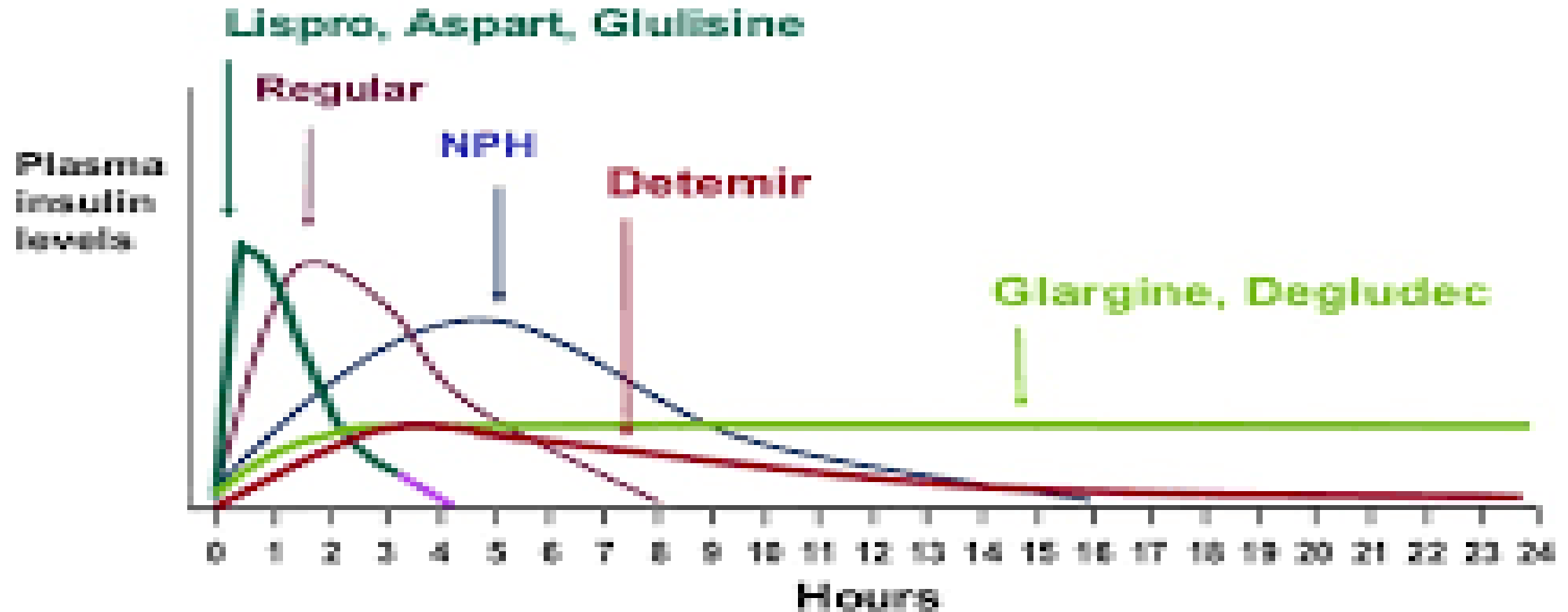
İnsülin İcodec



İnsülin

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

Action Profile of Insulins



İnsülinin yan etkileri

- Hipoglisemi
- Kilo alma
- İnsülin ödemi
- Lipoatrofi
- Lipohipertrofi
- Cilt absesi
- Alerjik reaksiyonlar- immünite

Hipoglisemi

- Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlanmasının önündeki en önemli engel hipoglisemidir
- Hipoglisemi için uyarıcı eşik < 70 mg/dl, klinik açıdan önemli biyokimyasal hipoglisemi eşiği ise < 54 mg/dl dir.
- Kan şekeri kontrolü bozuk olan olgularda kan şeker düzeyi kontrol altına alınırken daha yüksek kan şekeri düzeylerinde de hipoglisemi belirtileri olabilir

Hipoglisemi için risk etkenleri

- Yüksek doz insülin kullanımı
- Öğün atlanması- ara öğün yapılmaması
- Diyabetik otonom nöropati
- Uygun olmayan- düzensiz fizik aktivite
- Süregen böbrek yetmezliği
- Süregen karaciğer yetmezliği
- Bulantı- kusma gibi gıda alımının azaldığı durumlar
- İleri yaş
- Alkol kullanımı

hipoglisemi

- Hipogliseminin bir diğer nedeni de anti insülin antikor varlığı olabilir
- Bu duruma otoimmün hipoglisemi adı verilir
- Hem plazma insülini hem de c peptid düzeyi yüksektir
- Yüksek titrede pozitif antiinsülin antikor varlığı insüline bağlı hipoglisemiden ayırt etmede önemlidir
- Hem açlıkta hem toklukta hipoglisemi görülebilir
- Genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur
- Beslenme tedavisine iyi yanıt verir
- AGİ postprandiyal insülin düzeyini azaltabilir
- Yanıt vermeyen olgularda steroid, diazoksit, oktreotid ve plazmaferez tedavileri uygulanabilir

Kilo alma

- Diyabetle ilgili stres
- Başlangıç insülin dozu
 - Düşük BKİ olgularda yüksek başlangıç insülin dozu
- İleri yaş
- HbA1c değişikliği
 - Yüksek HbA1c varlığında kilo alma daha fazla
- Yüksek BKİ
- BKİ yüksekse kilo alma daha az
- Tedavi öncesi insülin direnci
- İnsülin dozunun artması

Kilo almanın mekanizması

- İnsülinin anabolik etkisi
- İştah, kilo düzenlenmesi ve inflamasyon üzerine insülinin santral etkisi
- Glikozürinin azalması
- Egzojen ve endojen insülinin fizyolojik durum farklılığı
- Hipoglisemi
- Kaybedilen kilonun geri alınması

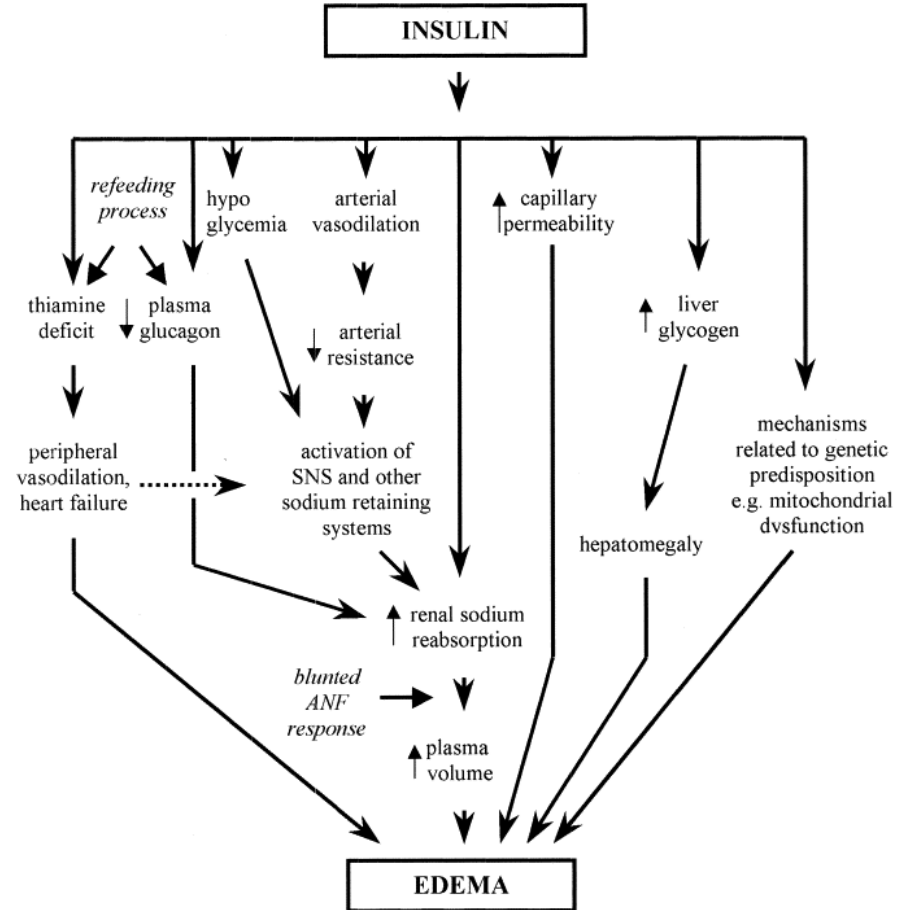
Tedavi

- Tıbbi beslenme tedavisi – egzersiz
- Uzun etkili insülin analoglarda kilo alma daha az
 - Nokturnal hipoglisemi daha az
- Metformin
- GLP-1 agonistleri
- SGLT- 2 inhibitörleri
- Anti obezite ilaçları

İnsülin ödemi

- Sıklıkla yeni tanı ve kötü kontrollü diyabetlilerde yüksek doz insülin tedavisi başlandıktan 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
- 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
- Tedavi
 - Ödem sıklıkla kendi kendini sınırlar
 - İnsülin dozunun azaltılması önerilmektedir
 - Tuz ve su kısıtlaması,
 - Furasemid gibi loop diüretikleri
 - Oral efedrin rekürren ödemli hastalarda düşünülebilir

İnsülin ödemi



lipoatrofi

- İnsülin enjeksiyon bölgesinde gelişen lokal bir alerjik reaksiyondur ve yağ atrofisi olarak tanımlanır
- Lipoatrofisi olan olgularda insüline karşı diğer alerjik reaksiyonlar da görülebilir
- 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
- 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

Lipoatrofi

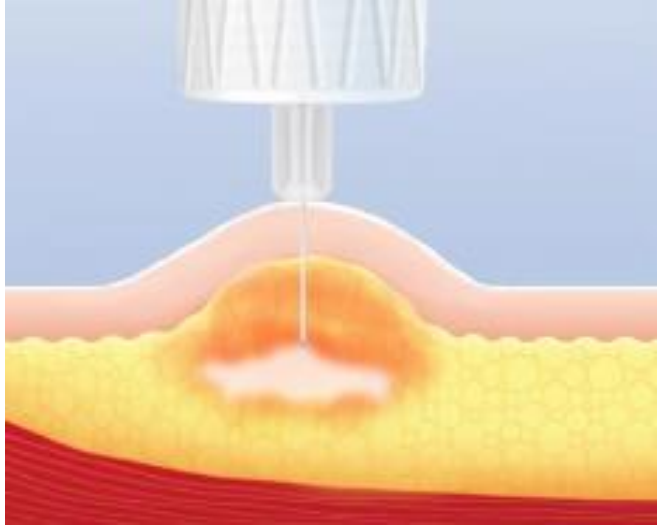
- Geçmişte daha çok saf olmayan sığır insülini ile görülmüşse de (%10-30), saflaştırılmış insülin preparatları (%5), rekombinant insan insülinleri ile de oluşabilmektedir.
- Nadiren uzun etkili insülin analogları, pompalı veya pompasız verilen hızlı etkili insülin analogları da lipoatrofiye yol açabilmektedir.
- 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, lokal glukokortikoid yağ birikiminin geri kazanılmasında etkili olabilir.
- Diğer bir stratejide sürekli devamlı insülin infüzyonu (insülin pompası) tedavisine geçilmesi olabilir

Lipoatrofi

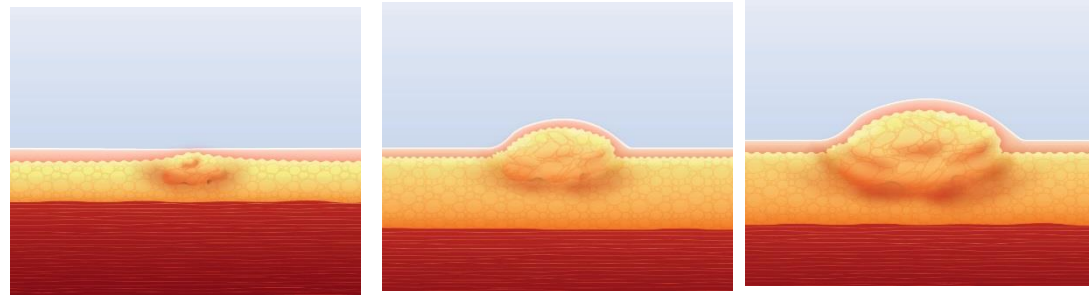


lipohipertrofi

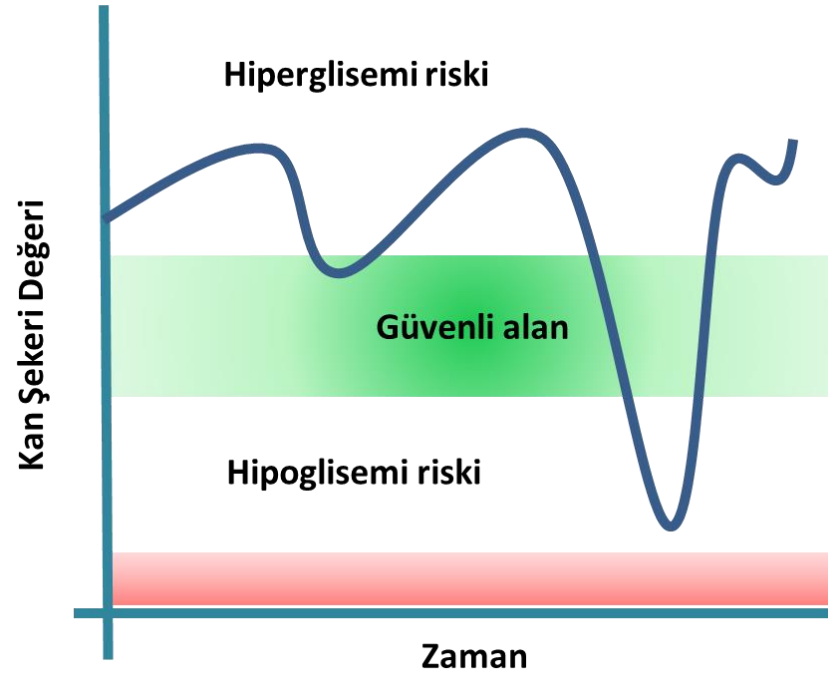
- İnsülinin anabolik etkisi ile yağ ve protein sentezinin artması sonucu gelişir
- Hipertrofik selülitte yakından ilişkili bir durumdur ve histolojik incelemede, büyük olgun adiposit lobülleri saptanmıştır
- İnsülin tedavisinin sık görülen bir komplikasyonudur ; insülin tipi ve uygulama şeklinden bağımsızdır.
 - Genç yaş
 - Düşük vücut kitle indeksi,
 - Abdominal bölge enjeksiyonu
 - insülin enjeksiyonunda uygun rotasyonun uygulanmaması.
- Saflaştırılmış insülinler ve insan insülinlerinin kullanımı, insülin aracılı lipohipertrofi sıklığını dramatik olarak azaltmamıştır.
- Lipohipertrofiye insülin enjekte edildiğinde insülin 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



Lipohipertrofi içine enjeksiyon yapılması dokunun gittikçe büyümesine neden olur.



Lipohipertrofi içinde insülin emilimi etkilenir



Hipoglisemi



Glisemik
Değişkenlik



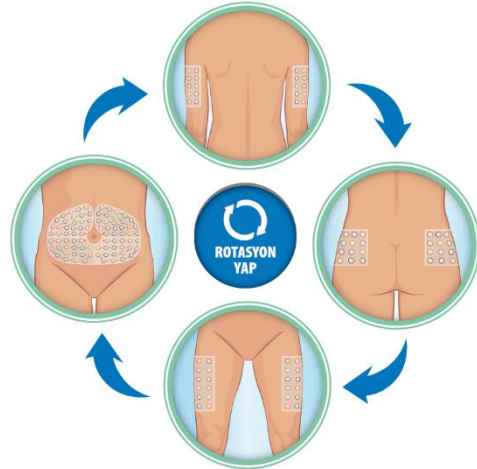
Günlük insülin
dozu



daha fazladır.

Dogru enjeksiyon yöntemi

Enjeksiyon bölgelerini
değiştirmek

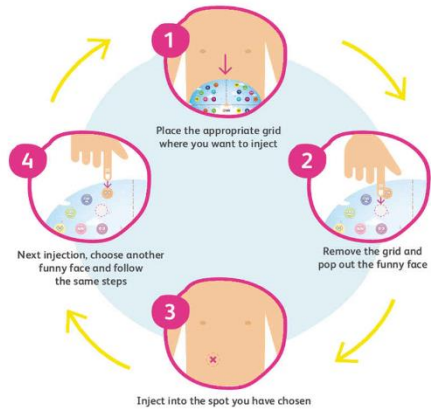


Her defasında farklı
noktaya enjeksiyon
yapmak



İğneleri 1 kez
kullanmak

Bir enjeksiyon = Bir iğne



Cilt absesi

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

İdiosenkrotik deri reaksiyonları

- Kozmetik sorunlara neden olan basit morarmadır
- İnjektasyon 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 enjektasyon bölgesinde ortaya çıkabilir ve insülin amiloid fibrilleri oluşturabilen bir proteindir
 - Amiloid lezyonları lipohipertrofidan daha katı ve serttir, ayrıca enjektasyon yeri rotasyonu ile regresyon ihtimali de düşüktür.
 - Lipohipertrofide olduğu gibi, insülin emilimi etkilenebilir ve tedavi için lezyonun eksizyonu uygun olabilir

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
- Genellikle enjeksiyonu takiben saniyeler içinde gözlenen, enjeksiyon yerinde lokal eritem ve şişlikten, angioödem ve ürtiker benzeri generalize reaksiyonlara kadar değişebilir

İnsülin alerjisi

- Nadiren ciddi vakalarda anafilaksiye bağlı dispne ve hipotansiyon gözlenebilir
- Anafilaksi gelişimi halinde insülin tedavisi hemen kesilerek, antihistaminik ve sistemik glukokortikod tedaviler uygulanmalıdır
- insülin 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
- Sığır ve domuz kökenli insülin ile yapılan immunoterapinin (hiposensitizasyon) başarılı olduğu bildirilmişse de çelişkili verilerde mevcuttur
- Tedavi amacı ile anti-IgE antikörlerinin (Omalizumab) kullanılabilir

İnsülin Saklama Koşulları

- Yüksek ısıda
- Düşük ısıda
- Direkt güneş ışığına maruz kalma
- Hava – sıvı temas yüzeyi arttığında
 - İnsülinin etkinliği azalır

İnsülin saklama koşulları

- Fabrikadan eczaneye taşınırken 2-8°C aralığındaki konteynerde
- Evde buzdolabında 2-8 °C
 - Ev buzdolabları gıda saklamak için 0-4 °C
 - Farmakolojik buzdolablarının aksine hava sirkülasyonu yok
- Oda ısısında 6 haftaya kadar
- ↑30 °C ısıda en fazla 4 hafta
- Hindistanda 32-37 °C derecede 4 hafta
- Amerika da gemide taşınırken -10/ +45°C de 3 gün

İnsülin saklama koşulları

American Diabetes Association (ADA)

"Insulin Storage and Syringe Safety"
diabetes.org⁵³

"Although manufacturers recommend storing your insulin in the refrigerator, injecting cold insulin can sometimes make the injection more painful. To avoid this, many providers suggest storing the bottle of insulin you are using at room temperature. **Insulin kept at room temperature will last approximately 1 month.**

Remember though, if you buy more than one bottle at a time to save money, store the extra bottles in the refrigerator. Then, take out the bottle ahead of time so it is ready for your next injection.

Here are some other tips for storing insulin:

- Do not store your insulin near extreme heat or extreme cold.
- Never store insulin in the freezer, direct sunlight, or in the glove compartment of a car.
- Check the expiration date before using, and don't use any insulin beyond its expiration date.
- Examine the bottle closely to make sure the insulin looks normal before you draw the insulin into the syringe.

If you use regular, check for particles or discoloration of the insulin. If you use NPH or lente, check for "frosting" or crystals in the insulin on the inside of the bottle or for small particles or clumps in the insulin. If you find any of these in your insulin, do not use it, and return the unopened bottle to the pharmacy for an exchange and/or refund."

International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)

"ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018"⁵⁴

"Regulatory requirements state that the labelled insulin product must retain at least 95% of its potency at expiry date. At room temperature (25°C, 77°F), insulin will lose <1.0% of its potency over 30 days. In contrast, insulin stored in a refrigerator will lose <0.1% of its potency over 30 days. Storage recommendations are more often based on regulatory requirements regarding sterility than loss of potency. The individual manufacturer's storage recommendation and expiry dates must be adhered to. These usually recommend that:

- Insulin must never be frozen.
- Direct sunlight or warming (in hot climates or inside a car on a sunny day) damages insulin.
- Patients should not use insulin that has changed in appearance (clumping, frosting, precipitation, or discoloration).
- Unused insulin should be stored in a refrigerator (4°C-8°C).
- **After first usage, an insulin vial should be discarded after 3 months if kept at 2°C to 8°C or 4 weeks if kept at room temperature. However, for some insulin preparations, manufacturers recommend only 10 to 14 days of use in room temperature.**
- In hot climates where refrigeration is not available, cooling jars, earthenware pitcher or a cool wet cloth around the insulin will help to preserve insulin activity."

East Africa Diabetes Study Group (EADSG)

"EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management"⁵⁰

"To transport insulin from distributor to health care facility, suitable rigid containers should be used to maintain the temperature between 2 and 8°C and to reduce damage to medicines during transit"

(. . .)

"Store insulin in current use (pen, cartridge or vial) at room temperature (for a maximum of 6 weeks after initial use, and within the expiry date).

Store unopened insulin in an area of the refrigerator where freezing is unlikely to occur.

If no refrigeration facilities are available in the home, it is recommended to liaise with the nearest health facility for the storage of the unopened insulin."

Sri Lanka Medical Association

"Best Practice In Insulin Injection Technique. A Simplified Guideline"⁵⁵

"Insulin vials should ideally be stored between 2-8°C in the middle compartment of a refrigerator.

In settings, where a refrigerator is not available, at higher room temperatures, the vial in use should be stored wrapped in a plastic bag in a cool place <25°C, in a clay pot or a flask and discarded in 30 days.

If stored above 25°C it may be used for a few weeks and should be discarded in 2-3 weeks. Do not use insulin past the expiry date.

Extreme temperatures destroy insulin. Do not freeze insulin. If frozen by mistake, it should be discarded. Vials should not be exposed to direct sunlight or heat. Avoid storing in the kitchen, on top of electrical appliances or heaters. Do not keep vials in the glove compartment (cubby) of a car and leave in a stationary car with closed windows.

Prior to use, insulin vials should be inspected thoroughly. Soluble insulin should appear clear, colourless and have no floating particles."

İnsülin saklama koşulları



İnsülin Uygulamaları

- Genel kullanımda insülinler cilt altına injekte edilir
- İnhalasyon yolu ile kullanılan inhaler insülin de geliştirilmiştir
- Hızlı/kısa etkili insülinler, intramüsküler ve intravenöz infüzyon şeklinde de verilebilir
- Orta/uzun etkili insülinlerin i.v. kullanımı kontrendikedir

İnsülin Uygulamaları

- NPH bazal insülin olarak akşam kullanılacaksa yavaş emilim ve düşük gece hipoglisemi riski nedeniyle uyluk yada kalçaya yapılmalıdır
- Hızlı etkili insülin analogları, uzun etkili insulin analogları ve NPH insülin hızlı emilip hipoglisemi riski nedeniyle im yapılmamalıdır
- Uzun etkili insülin analogları için uyluk tercih edilmelidir
- Regüler insülin için emilim daha hızlı olduğu için karın tercih edilmelidir
- Hızlı etkili insülin analogları için bütün enjeksiyon bölgelerinde emilim benzerdir

- Mevlam gör diyerek iki göz vermiş, iki göz vermiş, iki göz vermiş
Bilmem ağlasam mı, ağlamasam mı, ağlamasam mı?
Dura dura bir sel oldum erenler
Bilmem çağlasam mı, çağlamasam mı, çağlamasam mı, çağlamasam mı?
- Milletin sırtından doyan doyana, doyan doyana
Bunu gören yürek nasıl dayana, nasıl dayana
Yiğit muhtaç olmuş kuru soğana
Bilmem söylesem mi, söylemesem mi, söylemesem mi, söylemesem mi?
- Mahzuni Şerif'im dindir acını, dindir acını
Bazı acılardan al ilacını, al ilacını
Pir Sultanlar gibi darağacını
Bilmem boylasam mı, boylamasam mı, boylamasam mı, boylamasam mı?
- Bilmem boylasam mı, boylamasam mı, boylamasam mı?
Ne edem bilmem ki
Boylamasam mı?

