



Yoğunlaştırmada hazır karışımve koformulasyon insülinler

• Dr Okan BAKINER

Hangi hastada bazal insülin tedavisini
yoğunlaştıralım?



İnsülin Tedavisi Hangi Hastada ve Ne Zaman Yoğunlaştırılmalı?

- **AKŞ hedefine ulaşılmasına rağmen A1c hedefte olmayan hastalar**
 - **AKŞ hedefine ulaşmaya çalışırken hipoglisemi olan hastalar**
 - **Bazal insülin dozu > 0.5 IU/kg'ı geçen hastalar**

Seçenek 1:

- ✓ **Günde iki kez veya üç kez kullanılan hazır karışım insülin analoguna geçmek**

Seçenek 2:

- ✓ **Öğün zamanlarında hızlı etkili insülin analogu eklemek**
 - **3 öğün zamanı dozu birlikte eklenebilir**
 - **Öğün zamanı dozları, en büyük öğünle başlamak üzere aşamalı olarak eklenebilir**

Yoğunlaştırmada bazal-bolus tedavi mi hazır
karışım insülin tedavisi mi?



Endocrine (2016) 51:417–428

DOI 10.1007/s12020-015-0718-3

META-ANALYSIS

Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Dario Giugliano¹ · Paolo Chiodini^{2,4} · Maria Ida Maiorino³ · Giuseppe Bellastella¹ · Katherine Esposito³

Meta-analiz: Hazır Karışım İnsülinler vs. Bazal bolus

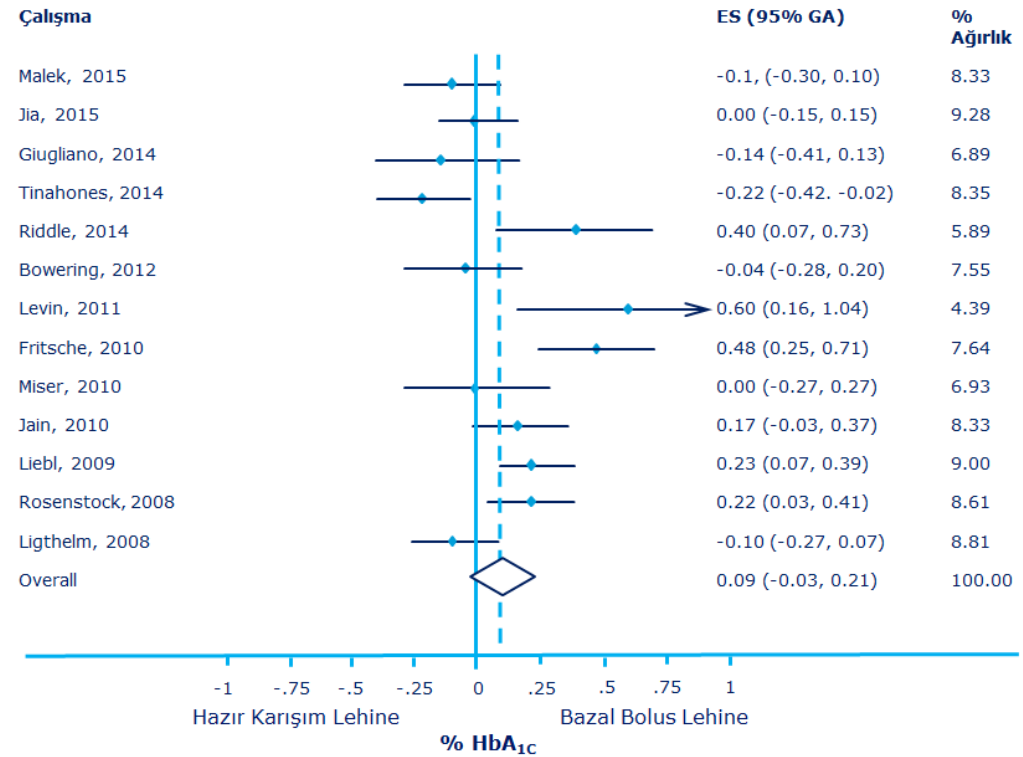


✓ 13 Randomize kontrollü çalışma (RKÇ)

✓ 5.255 hasta

Meta-analiz: Hazır Karışım İnsülinler vs. Bazal bolus HbA_{1C} Değişimi

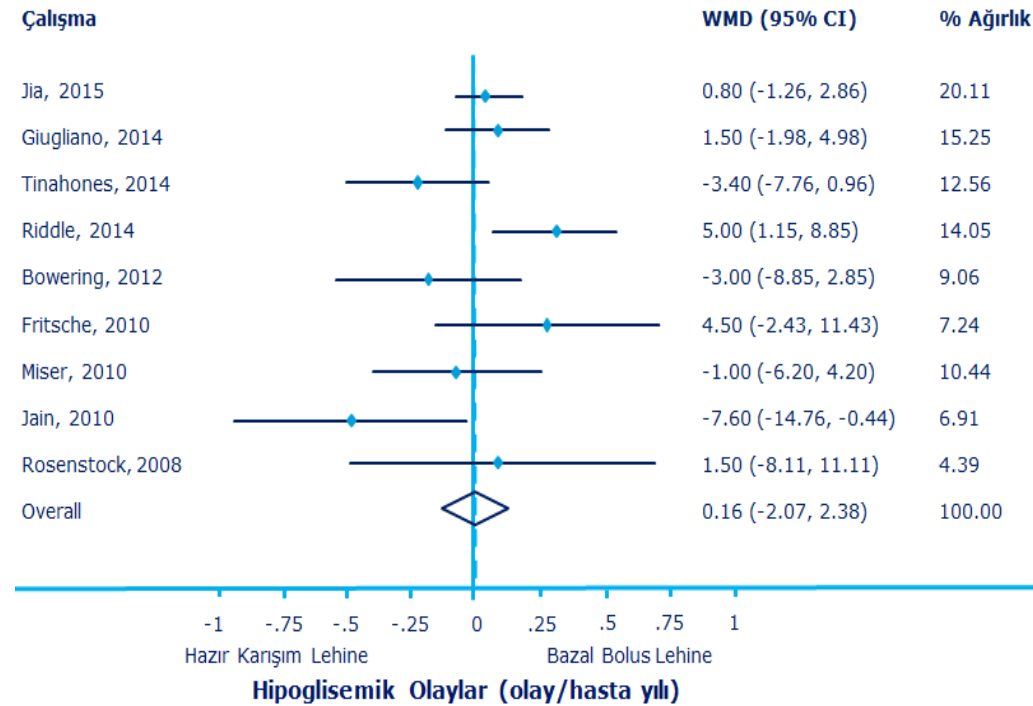
Bazal bolus ve hazır karışım rejimler arasında başlangıca göre ortalama HbA_{1C} düşüşü açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktur¹
(-%1.47 vs. -%1.56)



Giugliano D. et al. Endocrine 2016;51:417-428

Meta-analiz: Hazır Karışım İnsülinler vs. Bazal bolus Hipoglisemi Riski

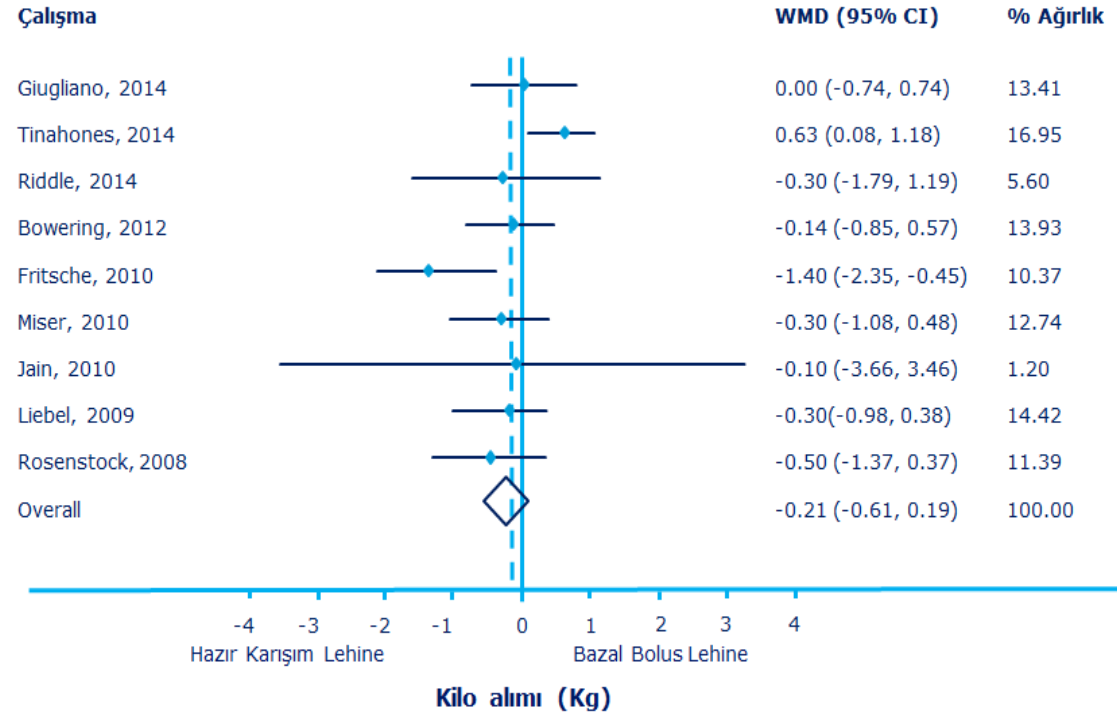
Bazal bolus ve hazır karışım rejimler arasında başlangıca göre hipoglisemik olay sayısı açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktur¹ (12.2 olay vs. 12.1 olay)



Giugliano D. et al. Endocrine 2016;51:417-428

Meta-analiz: Hazır Karışım İnsülinler vs. Bazal bolus Kilo Değişimi

Bazal bolus ve hazır karışım rejimler arasında başlangıca göre kilo alımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktur¹ (2.2 kg vs. 2.4 kg)



Giugliano D. et al. Endocrine 2016;51:417-428

Yoğunlaştırmayı hangi hastalarda hazır karışım insülinle yapalım?



İnsülin Tedavi «Bilmecesi» Bazal-bolus vs mixt insülin

Elizarova S ve ark. J Diabetes 2014;6:100-10

HK insülin

Avantajlar

- daha az enjeksiyon
- daha az karışık

Dezavantajlar

- Fix doz kombinasyonu
- Sabit yaşam tarzı

Bazal / bolus

Avantajlar

- Esnek yaşama olanak sağlama
- Dozlamalarda esneklik

Dezavantajlar

- Daha çok enjeksiyon
- Daha karmaşık

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	Hafif 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

Tedaviyi nasıl
yoğunlaştırırım?



Bazaldan hazır karışım insüline geçiş

HbA1C < %8

- Bazal insülin dozu birebir mixt insülin dozu olarak geçilebilir.

HbA1C >8

- Bazal insülin dozunun %10 fazlası mixt insülin dozu olarak başlanır.

Bazaldan Hazır Karışım İnsüline Geçiş



1/2

2/3



1/2

1/3

Miks İnsülin Doz Ayarlaması

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

Günde iki kez premix dozlaması

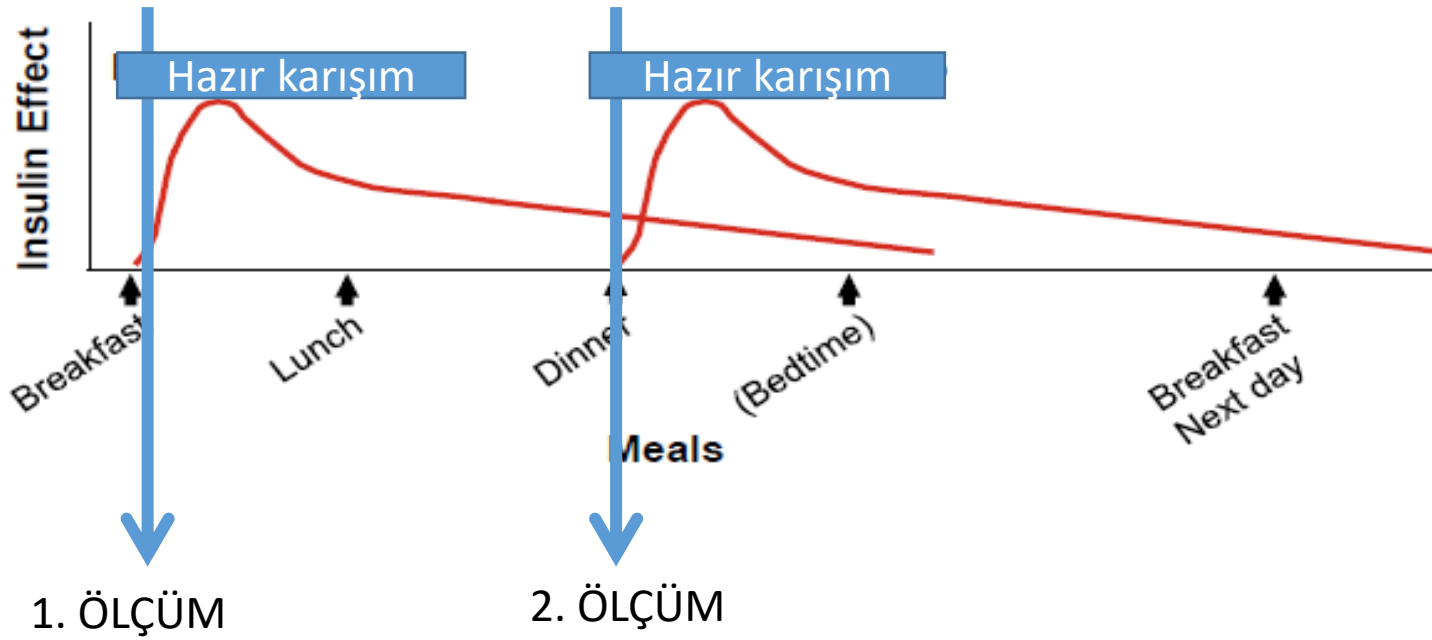
- Sabah insülin dozunu akşam yemeği öncesi KŞ değerine göre
- Akşam yemeği öncesi insülin dozunu kahvaltı öncesi (açlık) KŞ değerine göre

KŞ <50 mg/dL → - 4 ünite azaltın

KŞ 50-79 mg/dL → - 2 ünite azaltın

KŞ 110-139 mg/dL → + 2 ünite arttırın

KŞ >140 mg/dL → + 4 ünite arttırın



1. <http://dtc.ucsf.edu/types-of-diabetes/type2/treatment-of-type-2-diabetes/medications-and-therapies/type-2-insulin-rx/types-of-insulin/pre-mixed-insulin/>

Olgu

- 58 yaş erkek
- 15 yıllık tip 2 dm
- 4 yıldır bazal insülin glargin 18 ünite /+glinid-metformin kombinasyonu kullanıyor
- VKi: 28kg/m² VA: 84 kg
- HbA1C :%8.4 , BFT ve KCFT normal
- AKŞ:108 mg/dl , TKŞ : 204mg/dl

Premix 30 insülin 2x20 ünite + metformin 2x1 gr

saatler	1. gün	2. gün
SA	228	194
ST	264	287
ÖA	187	178
ÖT	221	234
AA	165	172
AT	112	110
GECE 03	63	71

SABAH DOZU 24 , AKŞAM DOZU 16 YAPILDI

saatler	1. gün	2. gün
SA	128	114
ST	154	148
ÖA	112	121
ÖT	161	154
AA	114	121
AT	168	159
GECE 03	118	122

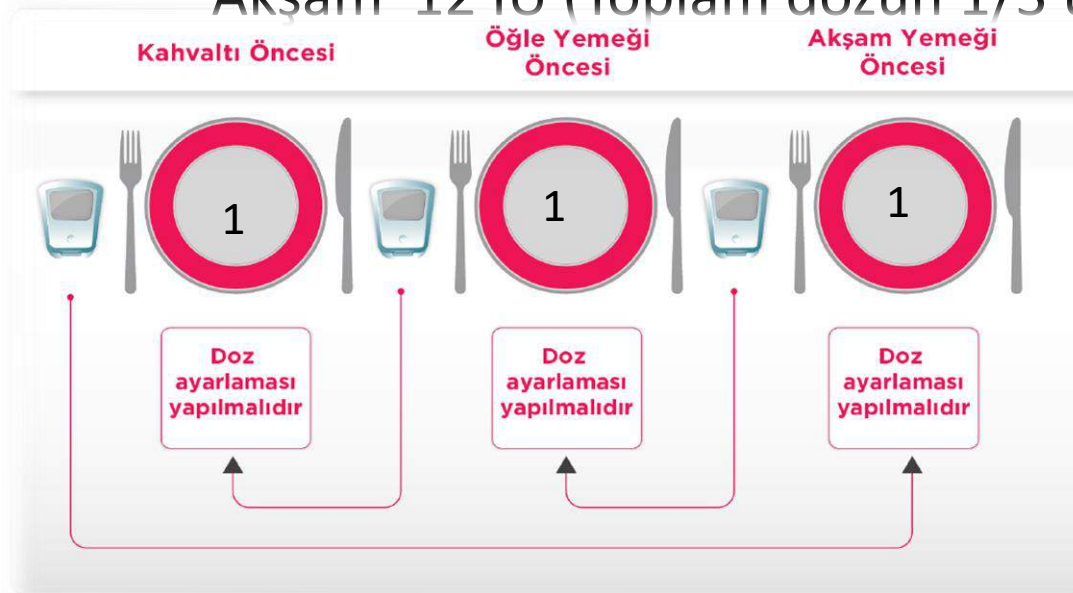
Karışım x2 → x3 - Geçiş



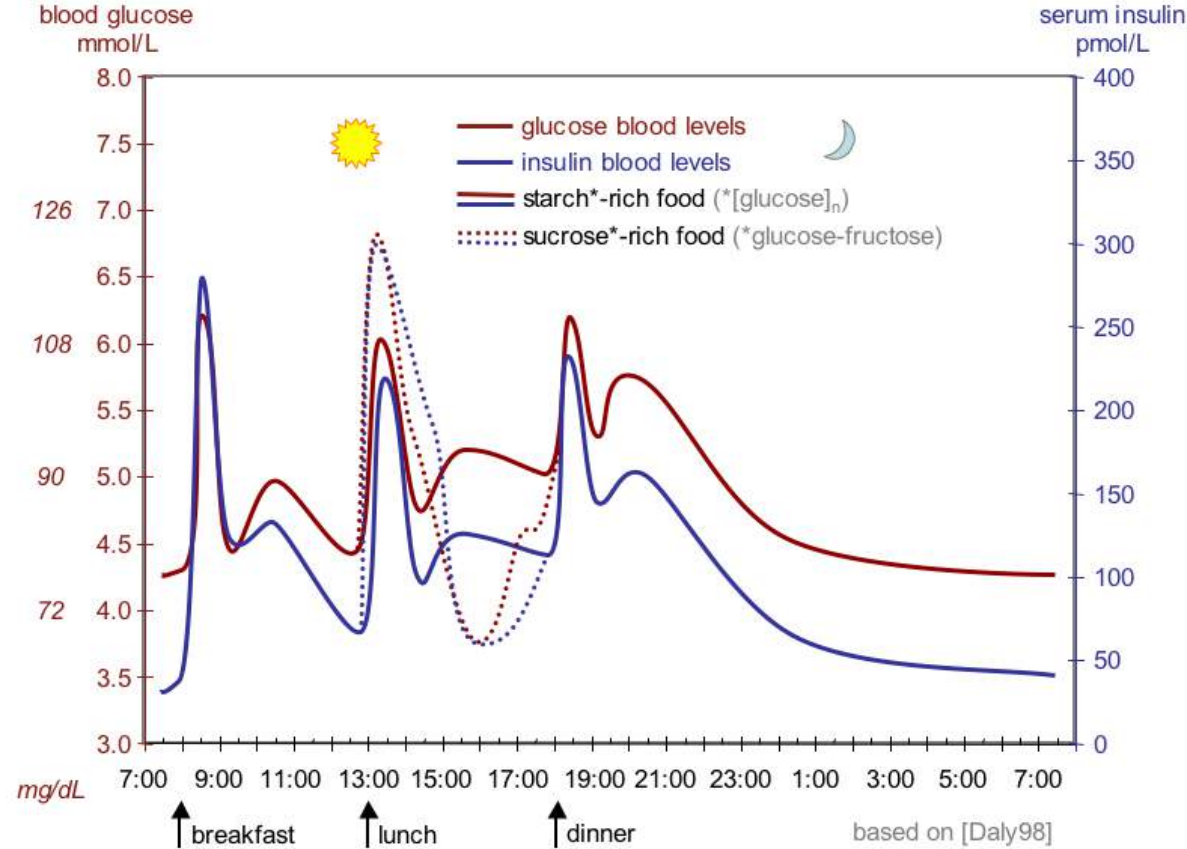
*Özel durumlarda hedef A1C düzeyi ve plazma glukozu kişiselleştirilmelidir.
(A1C: Hemoglobin A1C, PG: Açlık plazma glukozu düzeyi)

Doz Düzenleme (Mix50) 1/1/1

- ✓ Başlangıç dozu: 0.4-0.6 IU/kg/gün
 -  rnek: 70 kg'lık bir hastada,
0.5 x 70: 35 IU/gün
Sabah: 12 IU (Toplam dozun 1/3' )
Ođlen: 12 IU (Toplam dozun 1/3' )
Akşam 12 IU (Toplam dozun 1/3' )



Premix x3 Titrasyon



Daly ME et al. Am J Clin Nutr. 1998 Jun;67(6):1186-96

Her 3-4 günde bir (haftada iki kez), kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeği öncesi KŞ bakılmalı

Yüksek çıkan öğünden önceki insülin dozu ayarlanmalı.

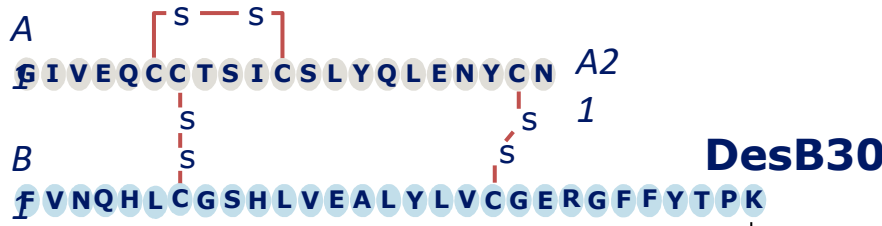
Akalın, Araz ve ark.Turk Jem 2011; 15: 51-6



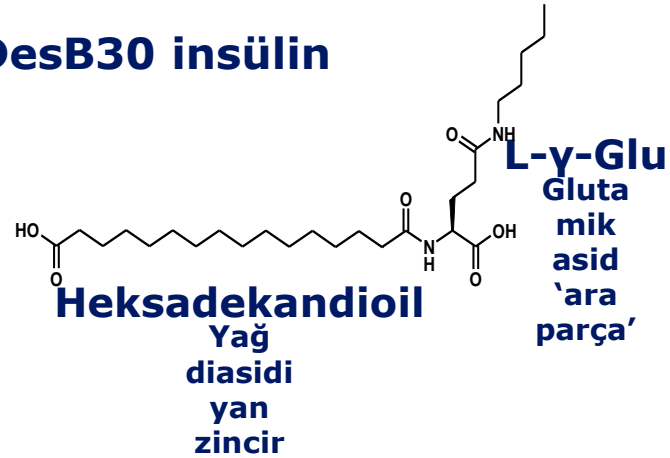
İnsülin degludek ve insülin aspart

İnsülin degludek

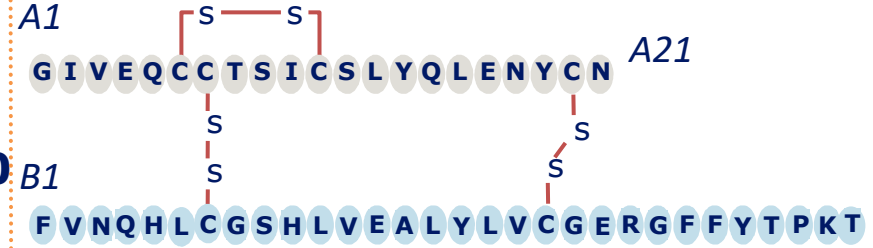
Des(B30) LysB29(γ -Glu N ϵ -hexadecandioyl) insan insülini



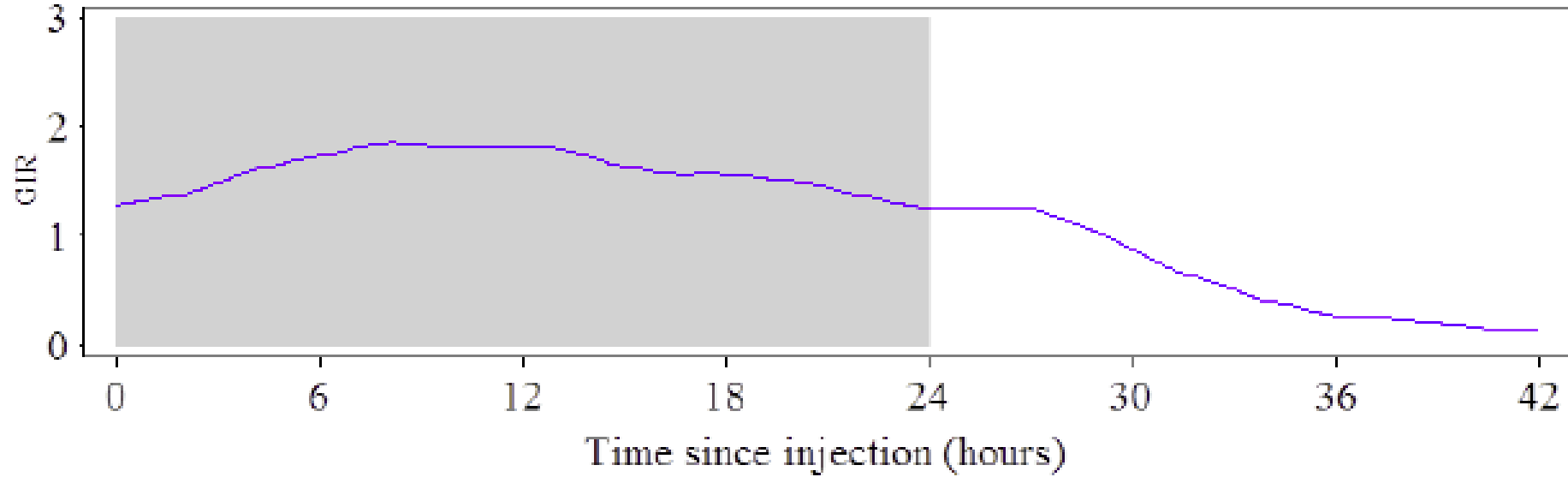
DesB30 insülin



İnsülin aspart



IDegAsp'ın IDeg bileşeninin kararlı durumdaki ortalama serum konsantrasyonu

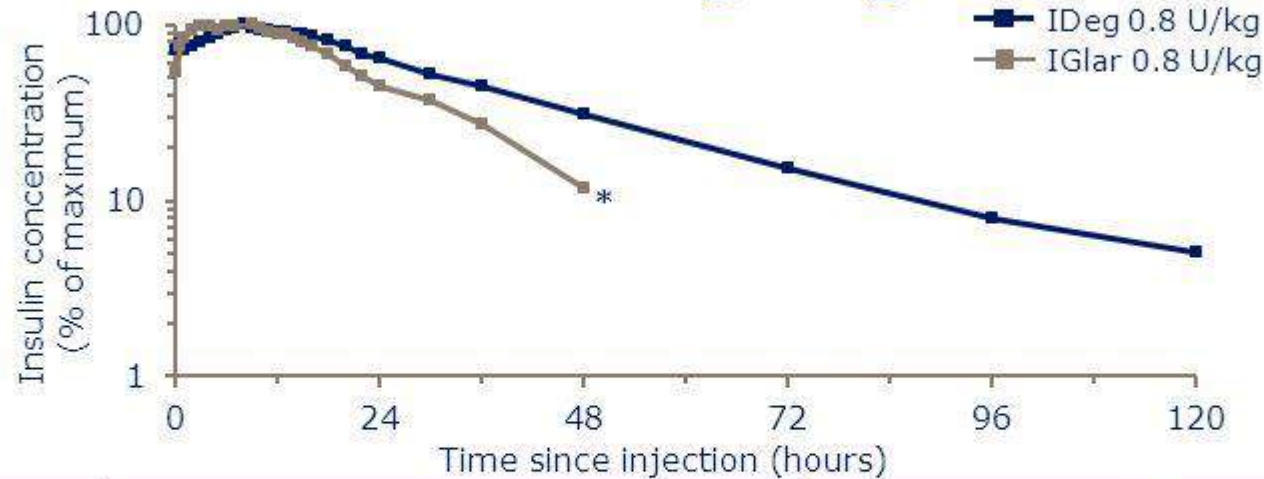


Shaded area represents the 24 hr interval

Treatment — IDeg 0.4 U/kg

Horizontal kesikli çizgi ölçümün alt sınırını temsil etmektedir; hata çubukları ortalamanın standart hatasını göstermektedir
IDeg, insülin degludek; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; FK, farmakokinetik
Heise *et al. Diabetes Ther* 2014;5:255–65 and Data on file, Novo Nordisk

Half-life of insulin degludec is twice as long as that of insulin glargine



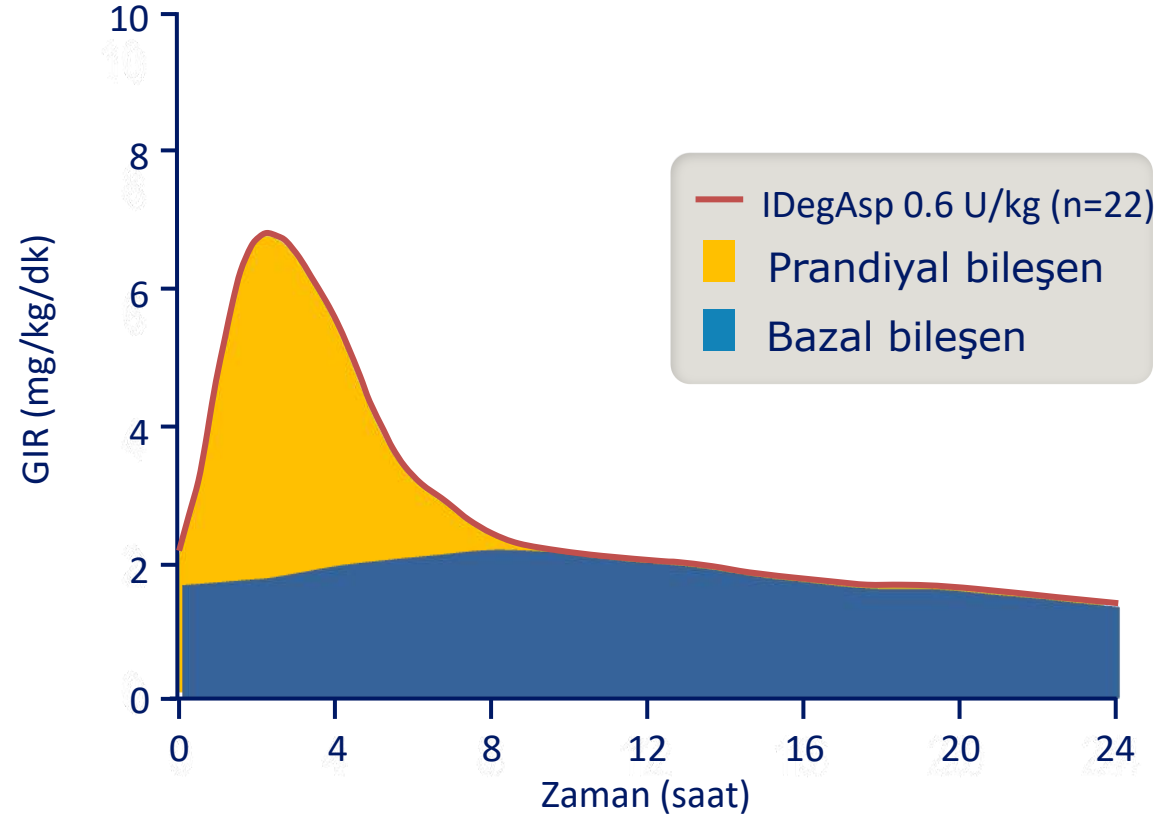
	IDeg			IGlar		
	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg
Half-life (hours)	25.9	27.0	23.6	11.5	12.9	11.9
Mean half-life	25.4			12.1		

*Insulin glargine was undetectable after 48 hours
 Results from 66 patients with T1D
 IDeg, insulin degludec; IGLar, insulin glargine
 Heise et al. *Diabetes* 2011;60(Suppl. 1):LB11; Heise et al. *Diabetologia* 2011;54(Suppl. 1):S425



Ryzodeg®' in kararlı durumdaki belirgin prandiyal ve bazal glukoz düşürücü etkileri

IDegAsp'ın T1D hastalarında kararlı durumdaki GIR'i

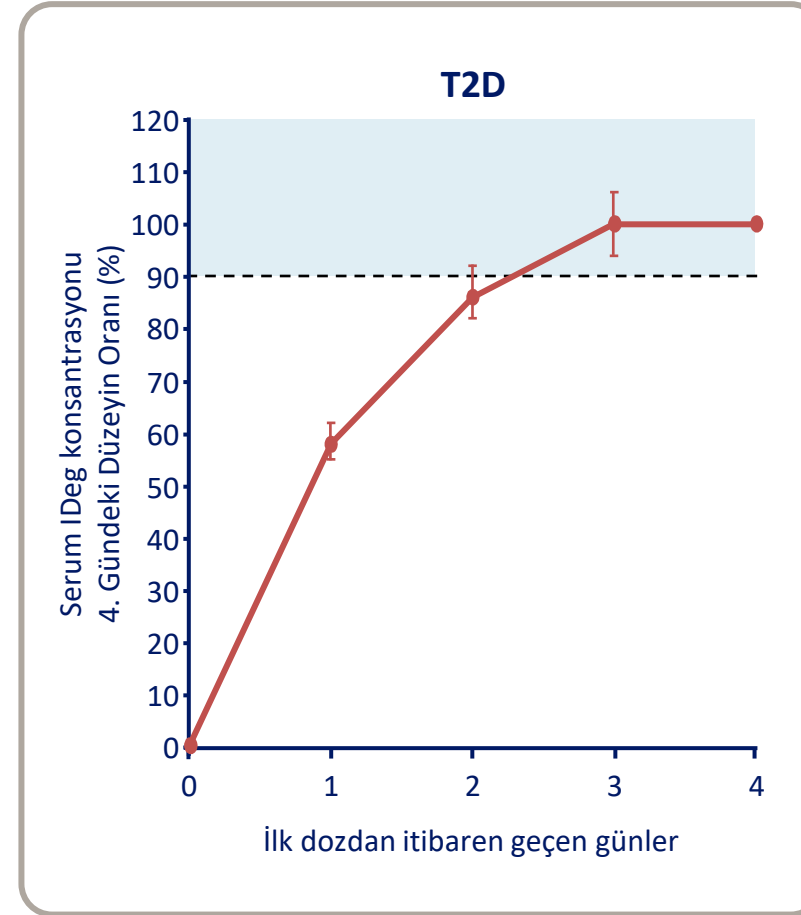
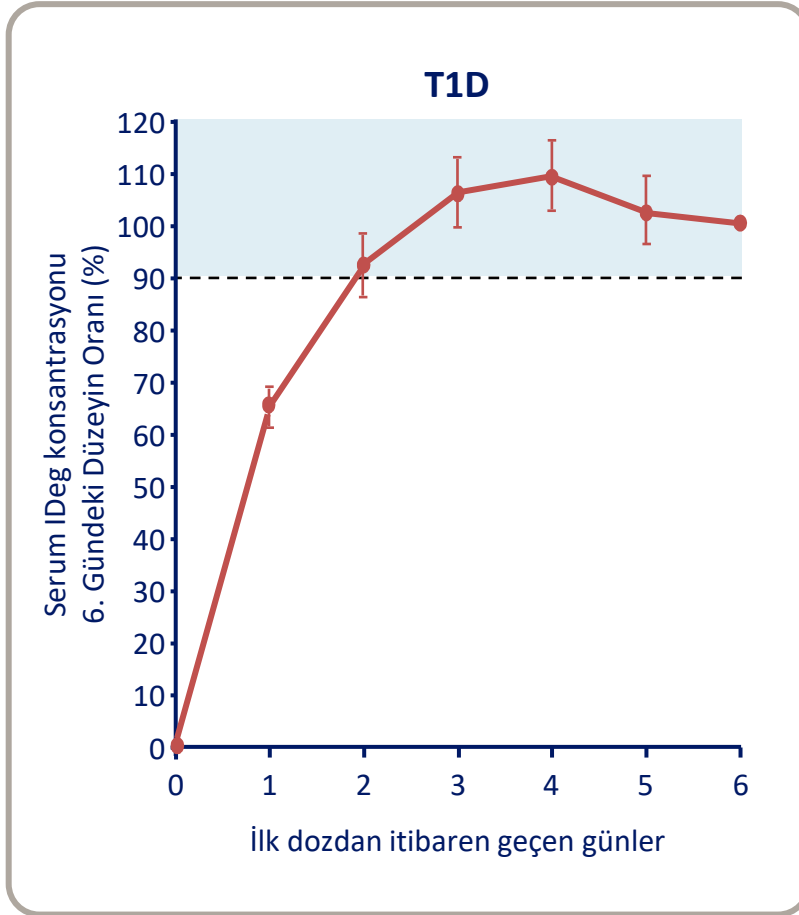


GIR, glukoz infüzyon hızı; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; T1D, tip 1 diyabet
Heise et al. *Diabetes Ther* 2014;5:255–65

Ryzodeg protokolleri

- Bazal uygulamada : majör karbonhidratlı öğünde
- Bazal + OAD uygulamada: ana öğüne Ryzodeg+ diğer öğünlere glinid ve/veya akarboz
- İki doz bölünmüş Ryzodeg + en düşük öğüne glinid/ akarboz
- En düşük/en yüksek öğüne Ryzodeg+ diğer öğünlere hızlı etkili analog
- İki doz bölünmüş Ryzodeg + tek doz hızlı etkili analog

IDeg konsantrasyonu 2-3 günde kararlı duruma ulaşır

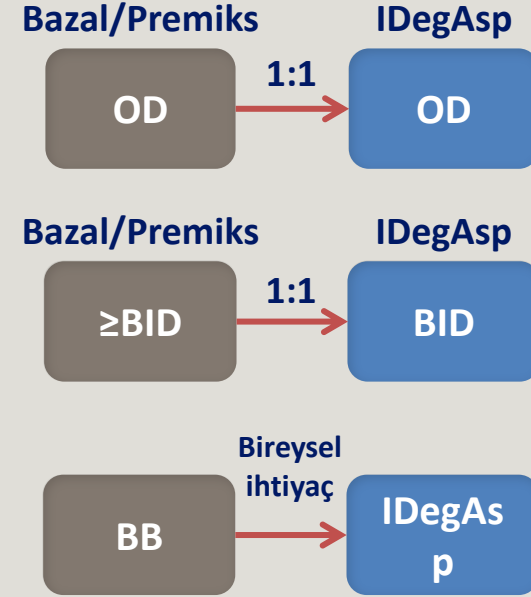


T2D'de Ryzodeg® dozlama

BAŞLANGIÇ

- Ana öğün(ler) ile OD veya BID uygulayın
- Bazal uygulamada 0.2 ünite/kg veya 10 ünite tek doz ile başlayın
- BID uygulamada 0.4-0.5 ünite/kg/g başlayın ancak PP etkinliğin bölünmüş dozda azalabileceğini unutmayın.

GEÇİŞ



- 3-4 gün arayla glukoz takibi önerilir

Olgu

- E.Ü. , 52 yaş erkek
- 5 yıldır tip 2 diyabet
- PTCA+stent öyküsü var, 7 yıldır HT+
- OAD kombinasyonu alırken 1 yıl önce bazal insülin + OAD tedavisine geçilmiş.
- Diyet ve egzersiz uygulamıyor.
- Fm'de VKİ= 27.8 kg/m², periferik duysal nöropati dışında normal.

Almakta olduğu tedavi

İnsülin glargin 20 ünite /g/ tek doz

Vildagliptin+ metformin 50/1000 2x1

Empagliflozin 10 mg 1x1

Lab: AKŞ 187 mg/dl, HbA1C : %8.7 , KREAT 0.9 mg/dl, KCFT : N

Şeker profili	1. GÜN (mg/dl)	2. GÜN (mg/dl)
SABAHA AÇ	192	201
SABAHA TOK	282	287
ÖĞLEN AÇ	117	126
ÖĞLEN TOK	138	141
AKŞAM AÇ	187	171
AKŞAM TOK	191	198
GECE 03:00	67	63

- Hastanın majör KH içeren öğününün sabah kahvaltısı olduğu öğrenildi.
- İnsülin glargin kesildi , sabaha 16 ünite ryzodeg eklendi.
- 1 hafta sonra profil istendi.

Şeker profili	1. GÜN (mg/dl)	2. GÜN (mg/dl)
SABAH AÇ	102	111
SABAH TOK	137	121
ÖĞLEN AÇ	107	116
ÖĞLEN TOK	128	132
AKŞAM AÇ	105	99
AKŞAM TOK	187	181
GECE 03:00	108	112

- Akşam öğününe doz titre edilerek akarboz 100 mg eklendi.

Şeker profili	1. GÜN (mg/dl)	2. GÜN (mg/dl)
SABAHA AÇ	98	101
SABAHA TOK	109	112
ÖĞLEN AÇ	99	106
ÖĞLEN TOK	118	122
AKŞAM AÇ	97	102
AKŞAM TOK	147	141
GECE 03:00	119	104

3 ay sonra HbA1C %7.1 BİLDİRİLEN HIPOGLİSEMİK ATAK YOK!!

Premix insülin kullanan tip 2 diyabet vakası

- GA, 57 yaş, kadın
- 12 yıldır tip 2 dm
- Morbit obez
- Premix 30 insülin 2x40ünite, met- pio kombinasyonu, dpp-4 i kullanıyor.
- KŞ yüksekliği nedeni ile başvuruyor.

HbA1C % 9.2

saatler	1. gün	2. gün
SA	204	214
ST	112	136
ÖA	74	61
ÖT	219	287
AA	227	205
AT	119	101
GECE 03	71	64

Toplam dozun %70 i ile ryzodeg (2x28 iu) geçildi, OAD değişimi yapılmadı

saatler	1. gün	2. gün
SA	108	94
ST	12	116
ÖA	104	98
ÖT	121	124
AA	99	108
AT	112	110
GECE 03	111	127

Dođru : Kime göre , neye göre ?

