

20. DİYABET DİYETİSYENLİĞİ SEMPOZYUMU

Diyabette Güncel Tedavi Prensipleri: İnsülin ve Beslenme Tedavisi (İ Satman, N Avhan)

Rixos Sungate Hotel, Beldibi – Antalya

20 Nisan 2018, St. 08:30-10:00

İnsülin Tedavisi

Dr. İlhan SATMAN

İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak. İç Hast. AD Endokrinoloji - Metabolizma BD

TÜSEB Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enst.

Diabetes Mellitus Tedavisi

1. Eđitim
2. Tıbbi beslenme tedavisi
3. Fiziksel aktivite ve egzersiz
4. İlaçlar (OAD, insülin, insülin-dışı injeks. tedavileri)
5. İzlem

İnsülin Tedavisi Endikasyonları

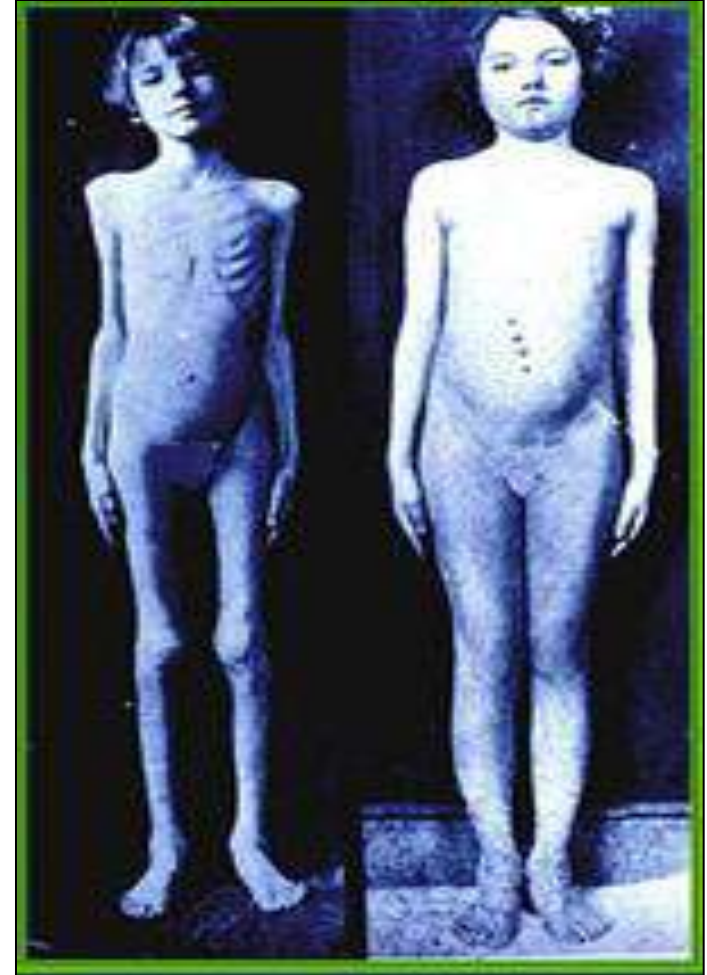
- 1. Tip 1 Diyabet**
- 2. LADA**
- 3. GDM (diyetle kontrol sağlanamazsa)**
- 4. Tip 2 Diyabette**
 - OAD' ler ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması
 - Aşırı kilo kaybı
 - Ağır hiperglisemik semptomlar
 - Akut miyokard infarktüsü
 - Akut ateşli, sistemik hastalıklar
 - Hiperozmolar veya ketotik koma (HHNKD, DKA)
 - Major cerrahi operasyon
 - Gebelik ve laktasyon
 - Böbrek veya karaciğer yetersizliği
 - OAD' lere allerji veya ağır yan etkiler
 - Ağır insülin rezistansı

1921' de İnsülinin Keşfi



Banting ve Best

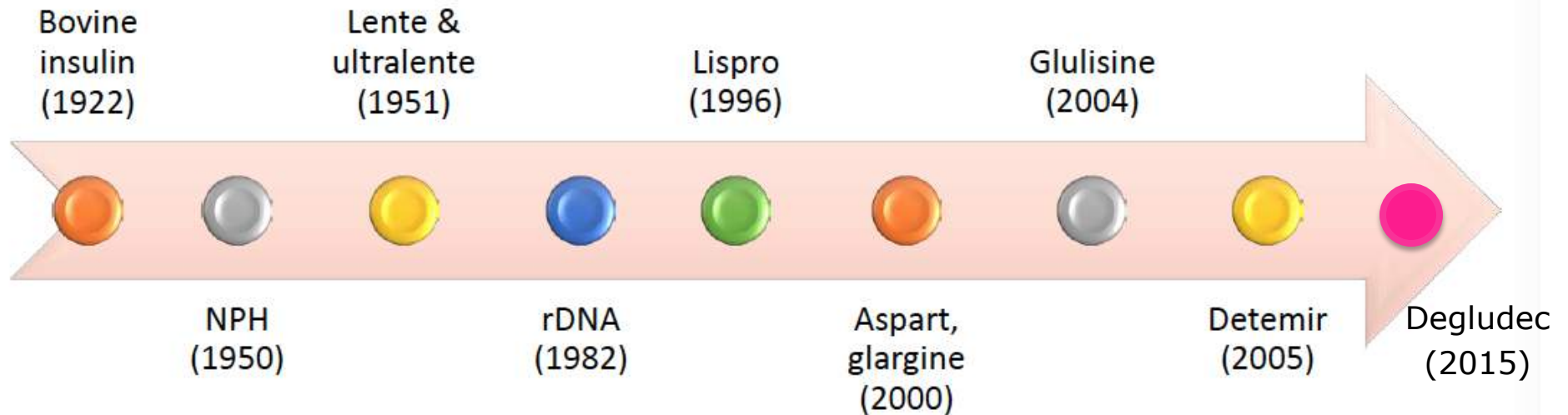
İnsülin Mucizesi



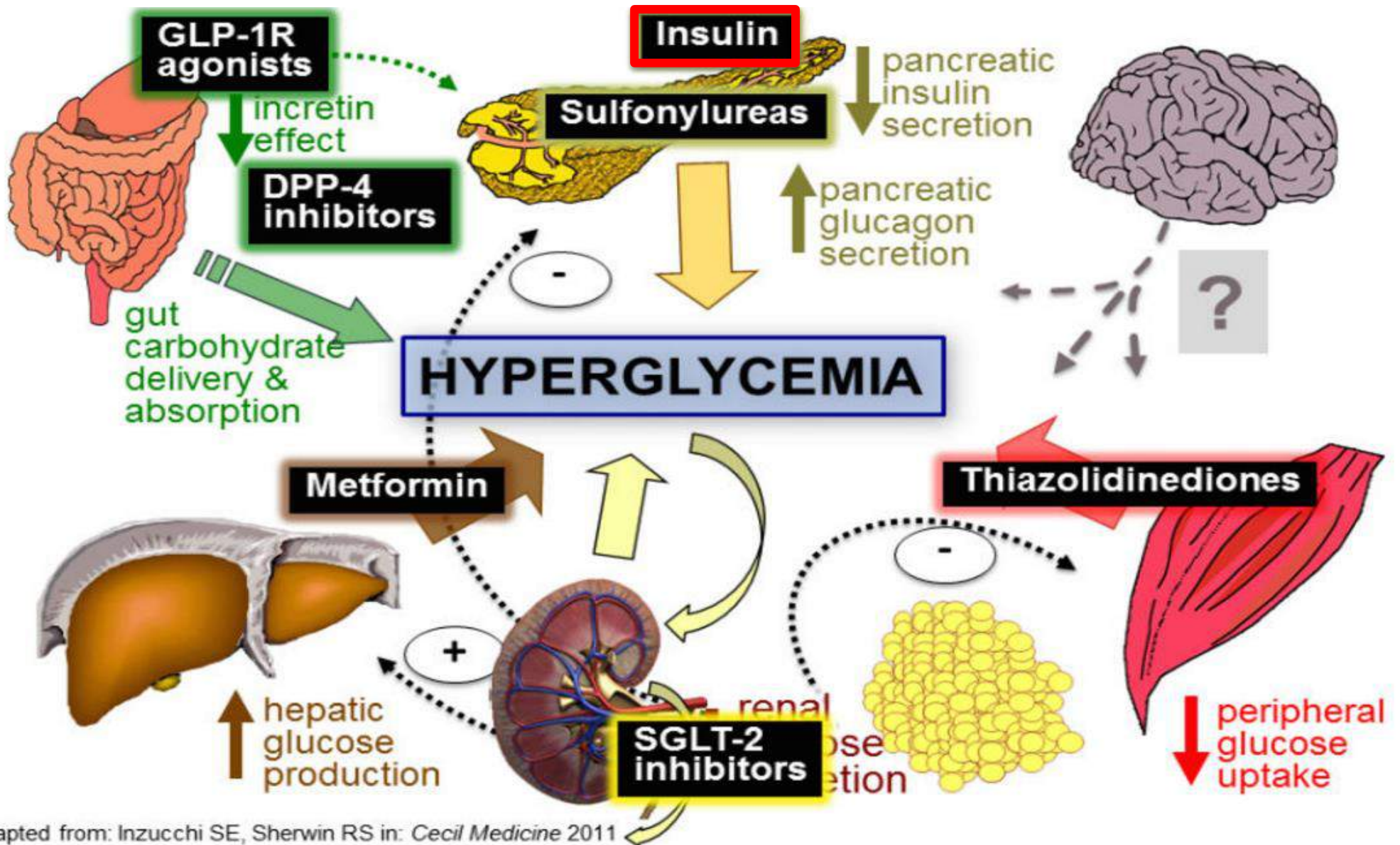
15 Aralık 1922

15 Şubat 1923

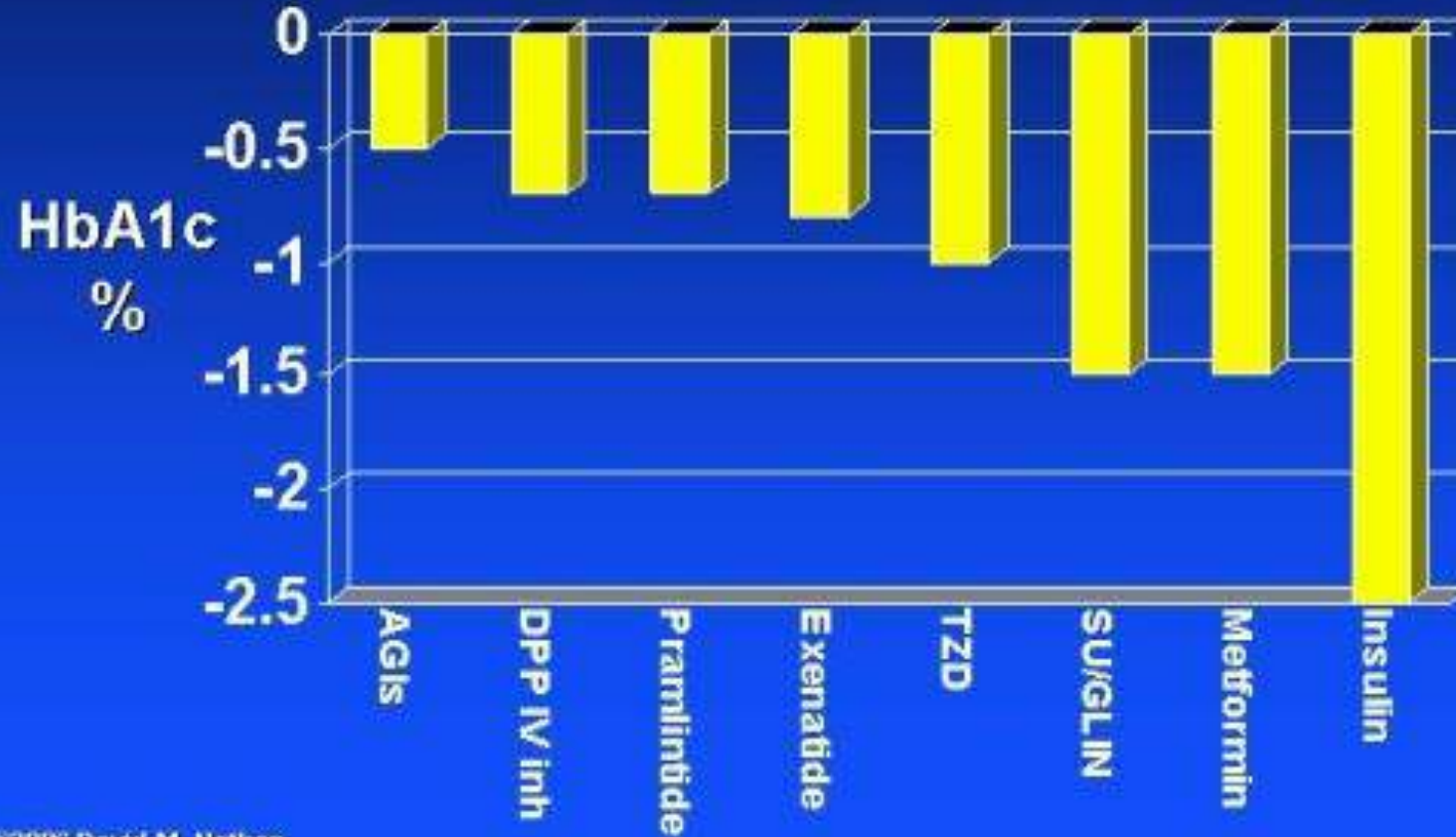
İnsulin Tedavisinin Evrimi



Tip 2 Diyabette Fizyopatolojik Defektler ve Antihiperglisemik İlaçlar



Antihyperglycemic İlaçların Relatif Etkinliği (Monoterapide A1C' yi Düşürme Oranı)



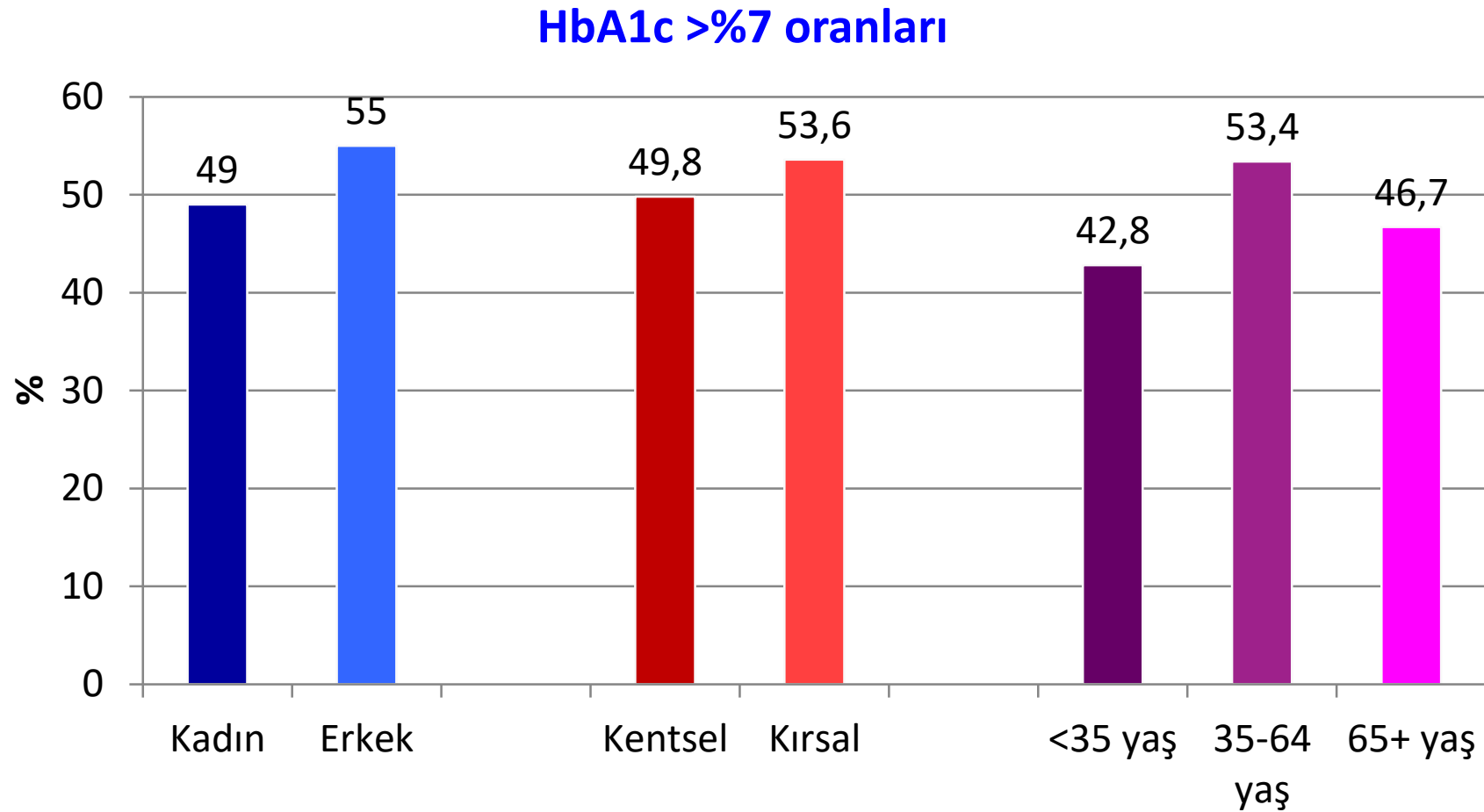
Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavisinin Yararları

- Bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi
- Glukotoksisitenin ortadan kaldırılması
- Hepatik glukoz yapımının baskılanması (%40-44)
- Periferik ve hepatik insülin duyarlılığında artış (%17-80)
- Postprandiyal insülin gereksiniminin karşılanması
- Optimal glisemik kontrol sağlanması

Glisemik Kontrol Hedefleri

	Hedef	Gebelikte
HbA1c	≤%7.0	≤%6.5
AKG ve öğün öncesi KG	80-130 mg/dl	60-100 mg/dl
Öğün sonrası 1. st KG	-	<140 mg/dl (tercihen <120 mg/dl)
Öğün sonrası 2. st KG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

TURDEP-II: Bilinen Diyabetlilerde Glisemik Kontrol Derecesi (n=2272)



Mikrovas. Kompl. Önlemek Yoğun Glisemik Kontrol ile Yaşamboyu Tahmini Yarar Beklentisi

A. Tanıda Metformin Başlanan

B. Tanıdan 10 yıl sonra İnsülin Başlanan

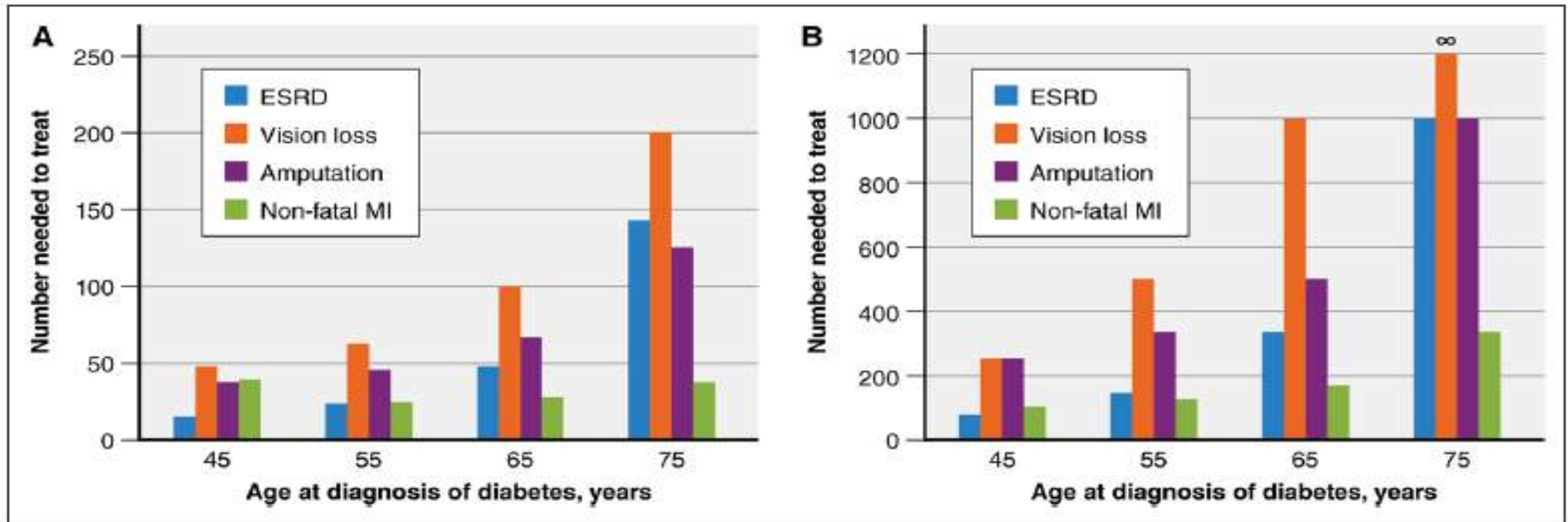


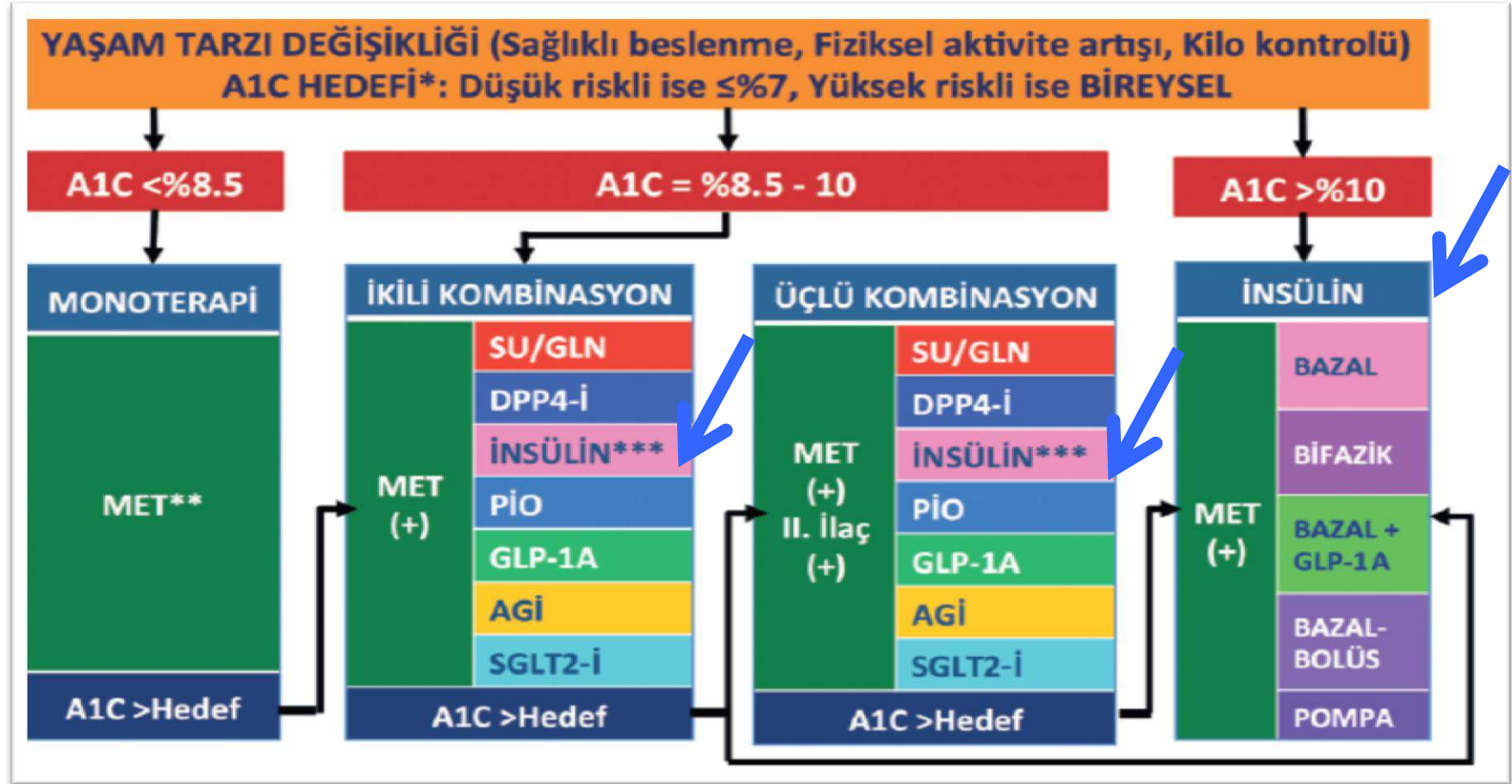
Figure 2. Estimated lifetime absolute benefits of intensive glycemic control for preventing microvascular outcomes.

A, Treatment Scenario 1: initiation of metformin at diagnosis, with HbA_{1c} reduction from 8.5% to 7.0%. **B**, Treatment Scenario 2: initiation of insulin 10 years after failing initial oral therapy, with HbA_{1c} reduction from 8.5% to 7.5%. The number needed to treat values were calculated from the estimated absolute risk reductions on the basis of Vijan and colleagues' Markov simulation model.⁴⁰ For scenario 2, the absolute risk reduction for prevention vision loss among 75-year-old patients with new-onset diabetes was 0%, thus yielding a number needed to treat of infinity. ESRD indicates end-stage renal disease; and MI, myocardial infarction.

İnsülin Kullanımının Önündeki Engeller

- **Hastanın rezistansı**
 - Kompliyan sorunları
 - İğne giriş yerlerinde iz kalacağı korkusu
- **Doktorun rezistansı**
 - Kaynak yetersizliği
 - İntensif tedaviyi planlamak/izlemek için zaman yetersizliği
- **İnsülin tedavisine bağlı gelişebilecek yan etki önyargısı**
 - Kilo artışı
 - Hipoglisemi
- **Optimal glisemik kontrol için çoklu doz injeksiyon gerekmesi**

TEMĐ Tip 2 Diyabette Tedavi Algoritması-2017



*Tedavi deđiŐikliĐi için A1C > 7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. **Monoterapide MET tercih edilir, MET kontrendike/intolerans varsa diğer bir OAD başlanabilir. ***Bazal insülin tercih edilmeli, SU/GLN ile verilmemek koŐulu ile, bifazik insüline de başlanabilir. (MET: Metformin, OAD: Oral antidiyabetik, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO:Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü, SGLT2-İ: Sodyum glukoz kotransportu 2 inhibitörü).

Glycemic Control Algorithm



INDIVIDUALIZE GOALS

A1C ≤ 6.5% For patients without concurrent serious illness and at low hypoglycemic risk

A1C > 6.5% For patients with concurrent serious illness and at risk for hypoglycemia

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

OR

TRIPLE Therapy

INSULIN ± Other Agents

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

T2DM'li Hastalarda Anti-hiperglisemik Tedavi

At diagnosis, initiate lifestyle management, set A1C target, and initiate pharmacologic therapy based on A1C:

A1C is less than 9%, **consider Monotherapy.**

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy Lifestyle Management + Metformin

Initiate metformin therapy if no contraindications* (See Table 8.1)

A1C at target after 3 months of monotherapy?

Yes: - Monitor A1C every 3–6 months

No: - Assess medication-taking behavior
- Consider Dual Therapy

Dual Therapy Lifestyle Management + Metformin + Additional Agent

ASCVD?

Yes: - Add agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and/or cardiovascular mortality (see recommendations with * on p. S75 and Table 8.1)

No: - Add second agent after consideration of drug-specific effects and patient factors (See Table 8.1)

A1C at target after 3 months of dual therapy?

Yes: - Monitor A1C every 3–6 months

No: - Assess medication-taking behavior
- Consider Triple Therapy

Triple Therapy Lifestyle Management + Metformin + Two Additional Agents

Add third agent based on drug-specific effects and patient factors[#] (See Table 8.1)

A1C at target after 3 months of triple therapy?

Yes: - Monitor A1C every 3–6 months

No: - Assess medication-taking behavior
- Consider Combination Injectable Therapy (See Figure 8.2)

Combination Injectable Therapy (See Figure 8.2)



Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment:
Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl. 1): S73-S85

Türkiyedeki İnsülin Preparatları

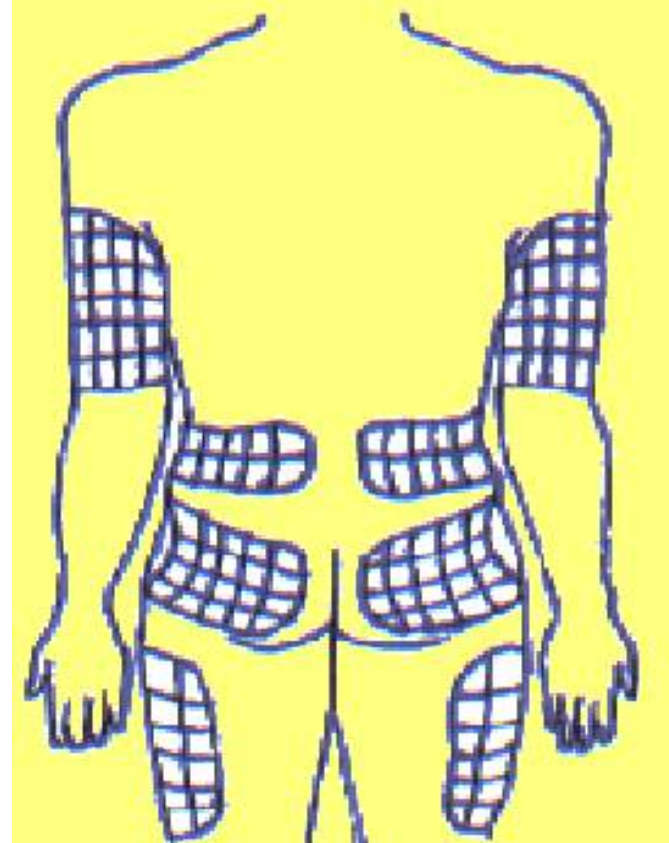
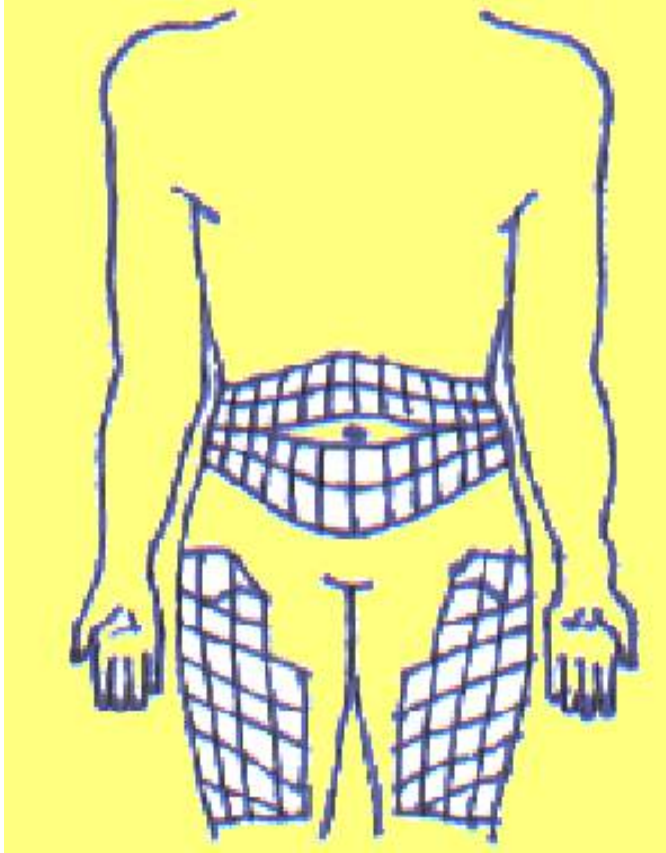
- Konsantrasyonları (1 ml' deki insülin miktarı)
U10, U40, **U100**, U200, U300, U500
- 1 ünite (U) insülin; 24 saat aç bırakılmış bir tavşanda kan glukoz düzeyini, injeksiyondan 5 saat sonra 45 mg/dl (2.5 mmol/L)' ye düşüren insülin dozunun 2/3' üdür.

$$1 \text{ U} = 36 \mu\text{g toz insülin}$$

İnsülin Preparatları

- 1 U insülin = Glisemiği 1-2 mmol/l (18-36 mg/dl) düşürür.
= 10 g karbonhidrat (KH) gerektirir.
- Şişe (flakon) tipleri 2-8°C' de saklanmalı
- Kalem ve içindeki kartuş insülinler kullanılmaya başladıktan itibaren 25°C oda sıcaklığında 4 hafta stabilitesini korur.
- Kullanılmaya başladıktan itibaren, süresi 30 günü aşan hallerde etkinliği azalabilir!...
- Donma ve direkt güneş ışığı insülinin kristal yapısını bozar.

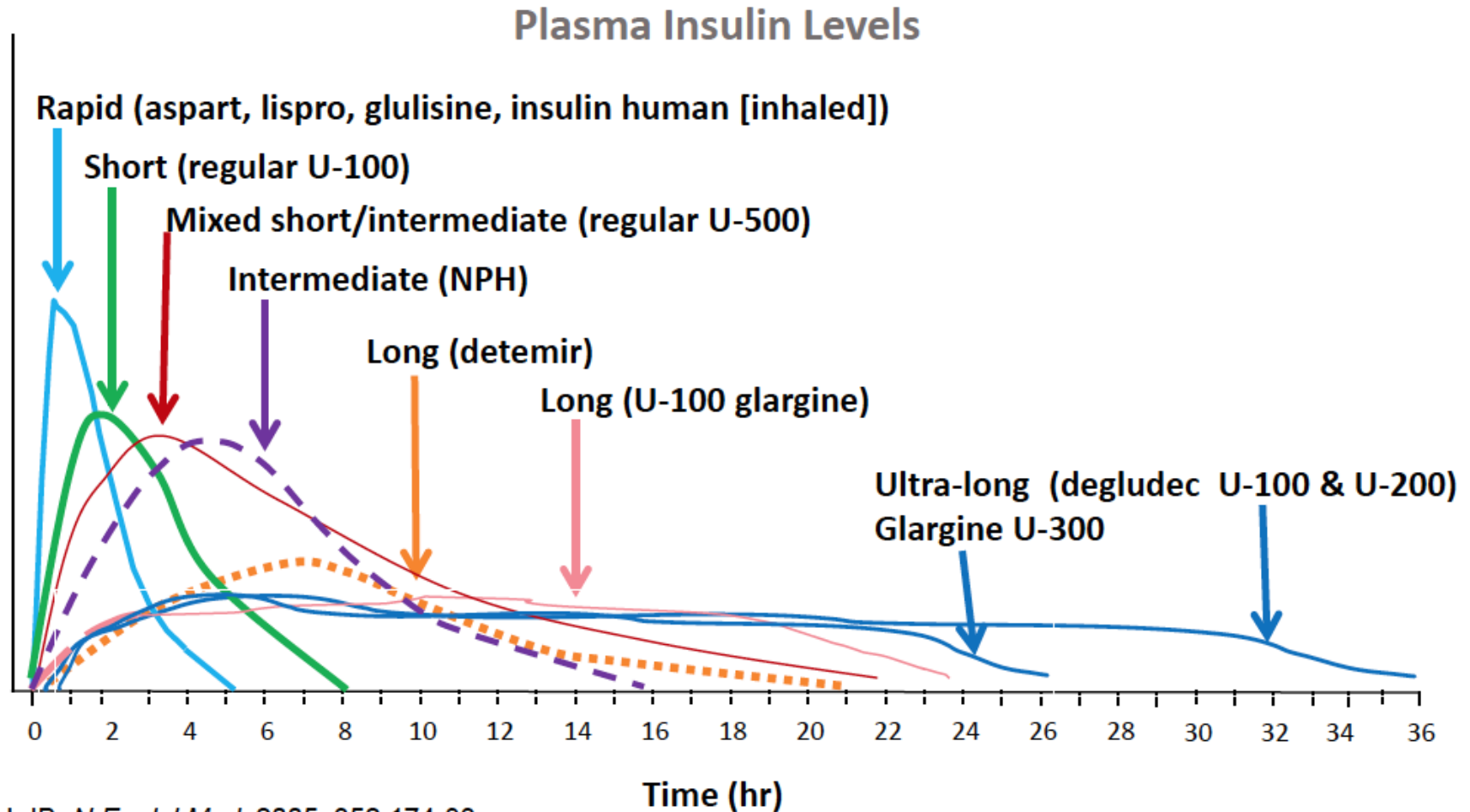
İnsülin İnjesiyon Bölgeleri



Emilim: Abdomen > Deltoid > Femoral > Gluteal

Lipoatrofi/hipertrofi varsa injeksiyon bölgesi rotasyonla değiştirilmeli!

Kullanımdaki İnsulinlerin Farmakokinetik Profili



Hirsch IB. *N Engl J Med.* 2005; 352:174-83.

Flood TM. *J Fam Pract.* 2007; 56(suppl 1):S1-S12.

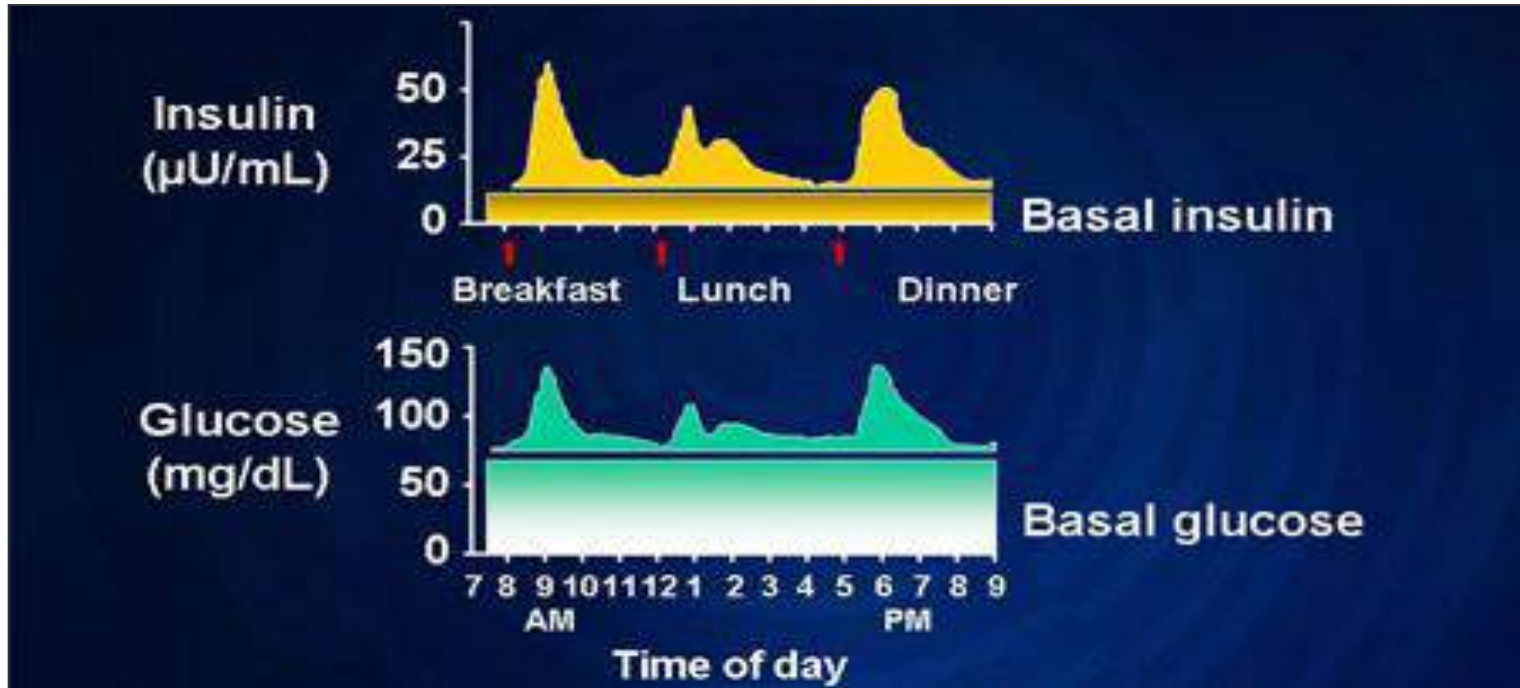
Becker RH et al. *Diabetes Care.* 2015; 38:637-43.

İnsulin	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
KISA/HIZLI ETKİLİ				
Lispro U100 & U200	<15 dk	0.5 – 1.5 st	3 – 5 st	Berrak
Aspart	<15 dk	1 – 3 st	3 – 5 st	Berrak
Glulisin	0.25 – 0.5 st	0.5 – 1 st	4 st	Berrak
Regüler U100	0.5 – 1 st	2 – 4 st	5 – 8 st	Berrak
Regüler inhaler	<5 dk	20 – 40 dk	3 st	Toz
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	1.5 st	Piksiz	24 st	Berrak
Glargin U300	1.5 st	Piksiz	26 st	Berrak
Degludec U100 & U200	0.5 – 1 st	Piksiz	>30 st	Berrak
KARIŞIM				
NPL/Lispro, NPA/Aspart 50/50	0.25 – 0.5 st	0.5 – 3 st	14 – 24 st	Bulanık
NPL/Lispro 75/25	0.25 – 0.5 st	0.5 – 2.5 st	14 – 24 st	Bulanık
Reg/NPH, NPL/Lispro, NPA/Aspart 70/30	0.1 – 0.2 st	1 – 4 st	18 – 24 st	Bulanık
Degludec/Aspart 70/30	0.23 – 1.2 st	2 – 3 st	>24 st	Bulanık

İnsülin Tedavisinde Amaç

Fizyolojik insülineminin taklid edilmesidir.

- **Bazal insülin:** Yemek aralarında hepatik glukoz üretimini baskılar. Periferik hücrelere glukoz girişini sağlar.
- **Bolüs (prandiyal) insülin:** Yemek sonrası hepatik glukoz çıkışını düzenler. Periferik hücrelere glukoz girişini sağlar.

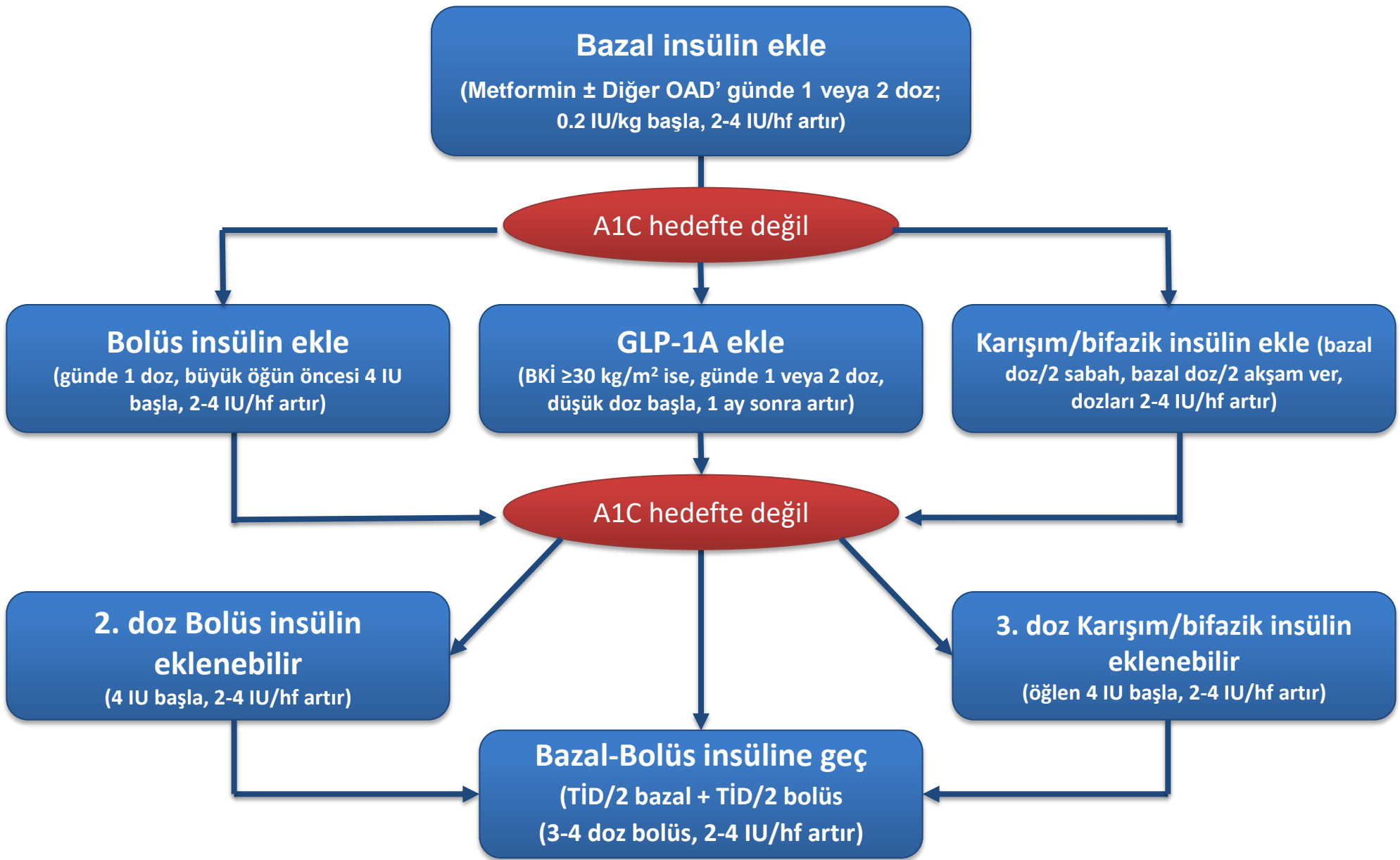


İnsülin Dozunun Hesaplanması

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 hastalık	-0.2
Fazla yemek yiyenler	+0.1
Yeni başlayan tip 1 diyabet (<30 yaş)	0.3

İnsülin/Karbonhidrat Oranı ve İnsülin Düzeltme Faktörü

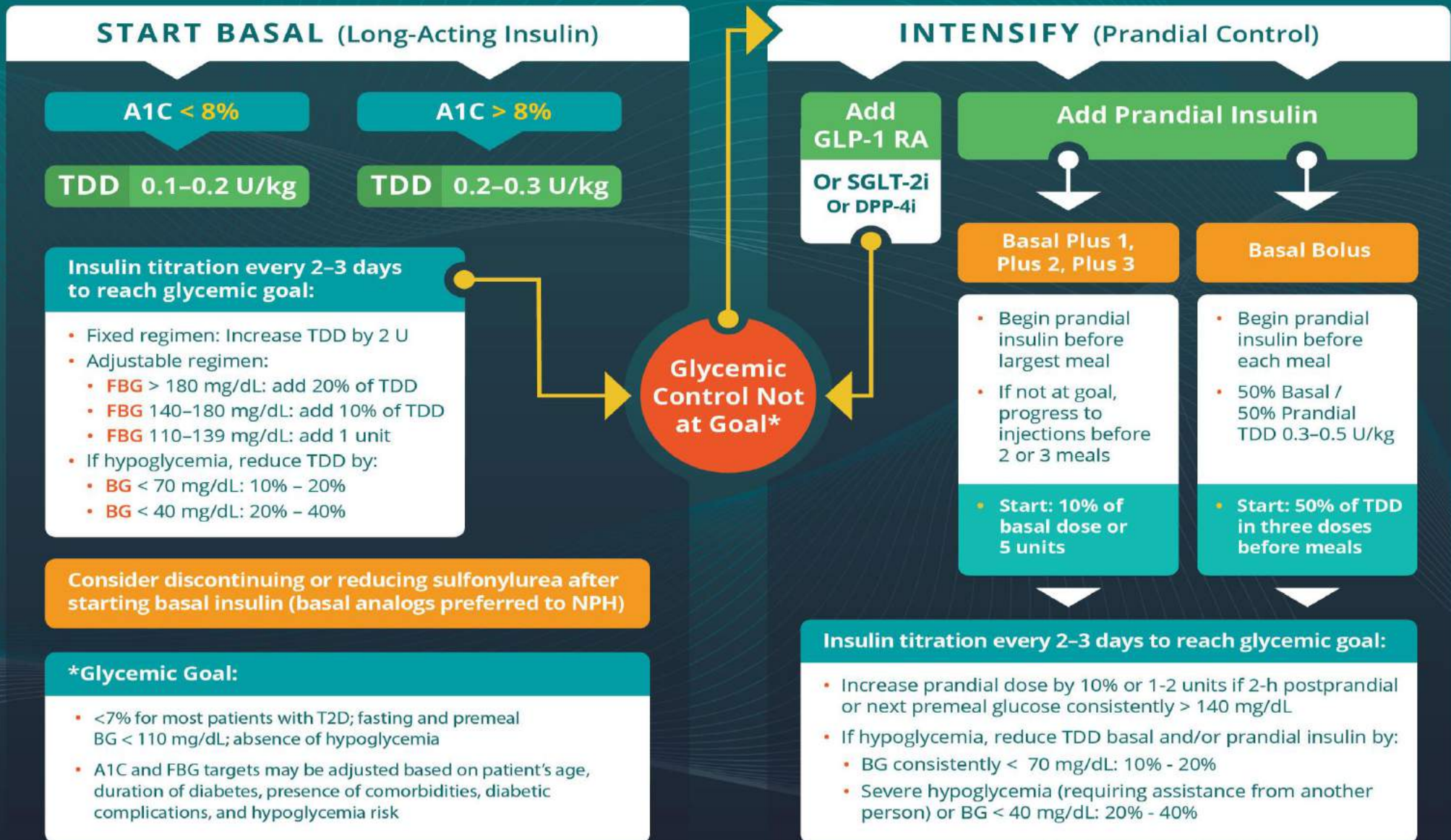
- **I/KH = 1** birim KH için gereken insülin miktarı
 - **I/KH = 300–450/Total İnsülin Dozu**
- **IDF= 1 Ü** insülinin düşürdüğü kan glukoz miktarı (mg/dL)
 - **IDF = 4.44 x I/KH**



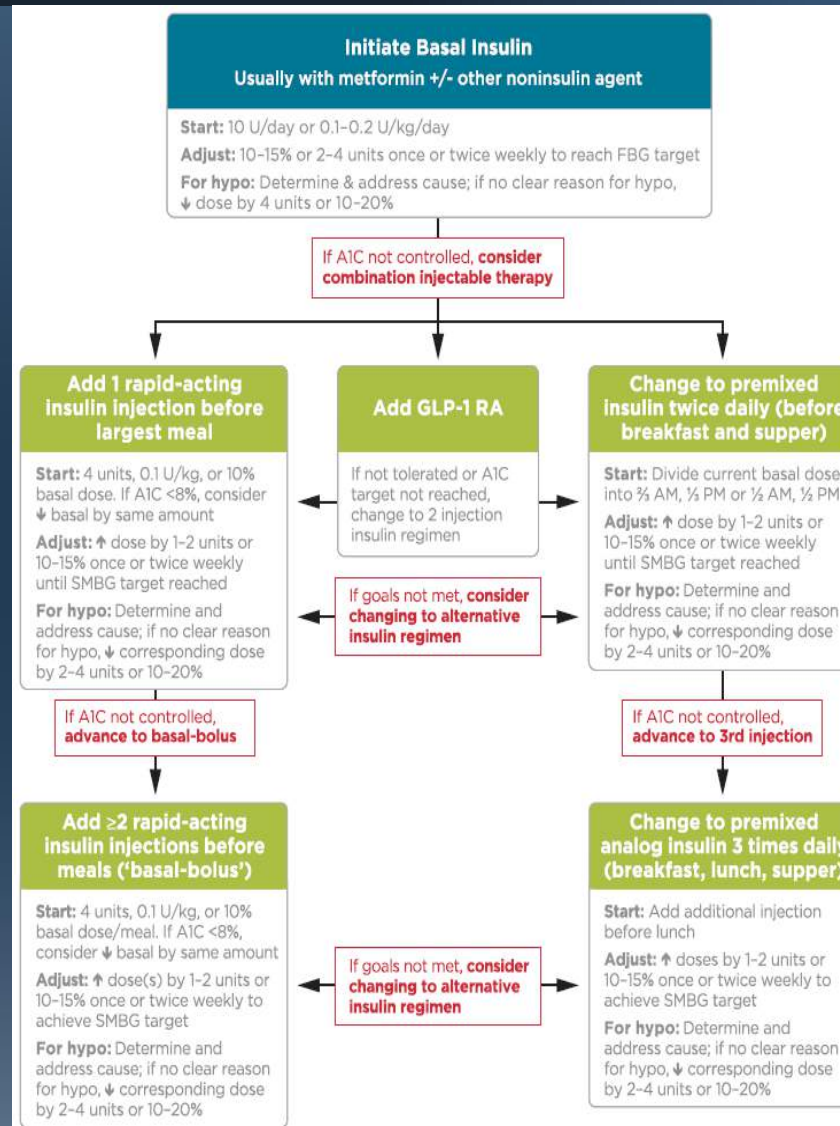
Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavisi, TEMD Diyabet Kılavuzu, 2017

(OAD: Oral antidiyabetik ilaç, A1C: Glikozile hemoglobin A_{1c}, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, TİD: Toplam insülin dozu)

Algorithm for Adding/Intensifying Insulin



Combination Injectable Therapy in T2DM



İnsülin İnfüzyon Sistemleri (İnsülin Pompası)

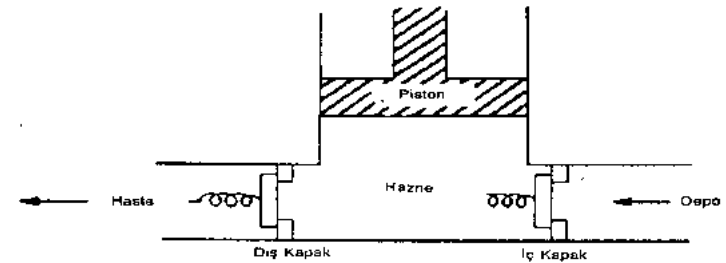
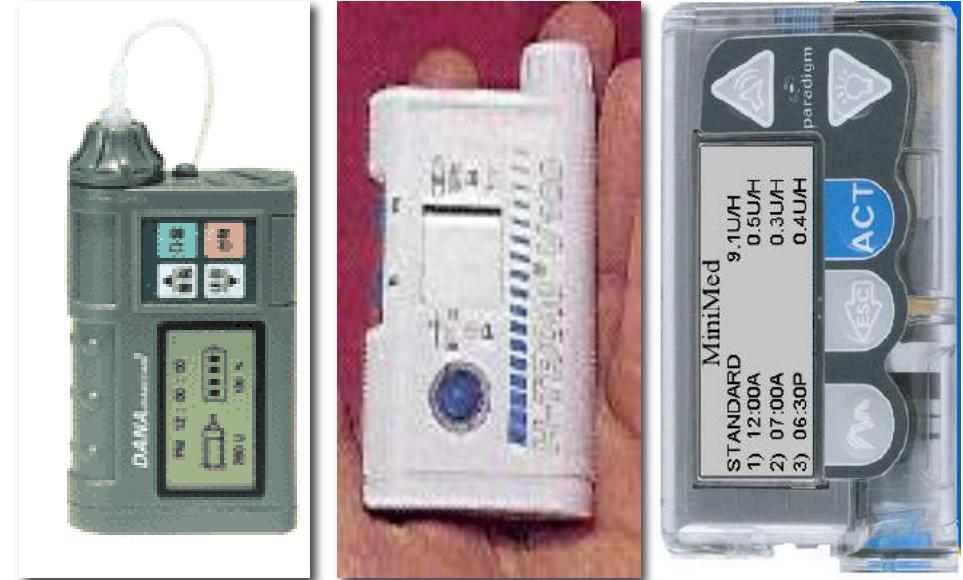
- Kapalı devre (Closed loop)

- Biostator

- Açık devre (Open loop)

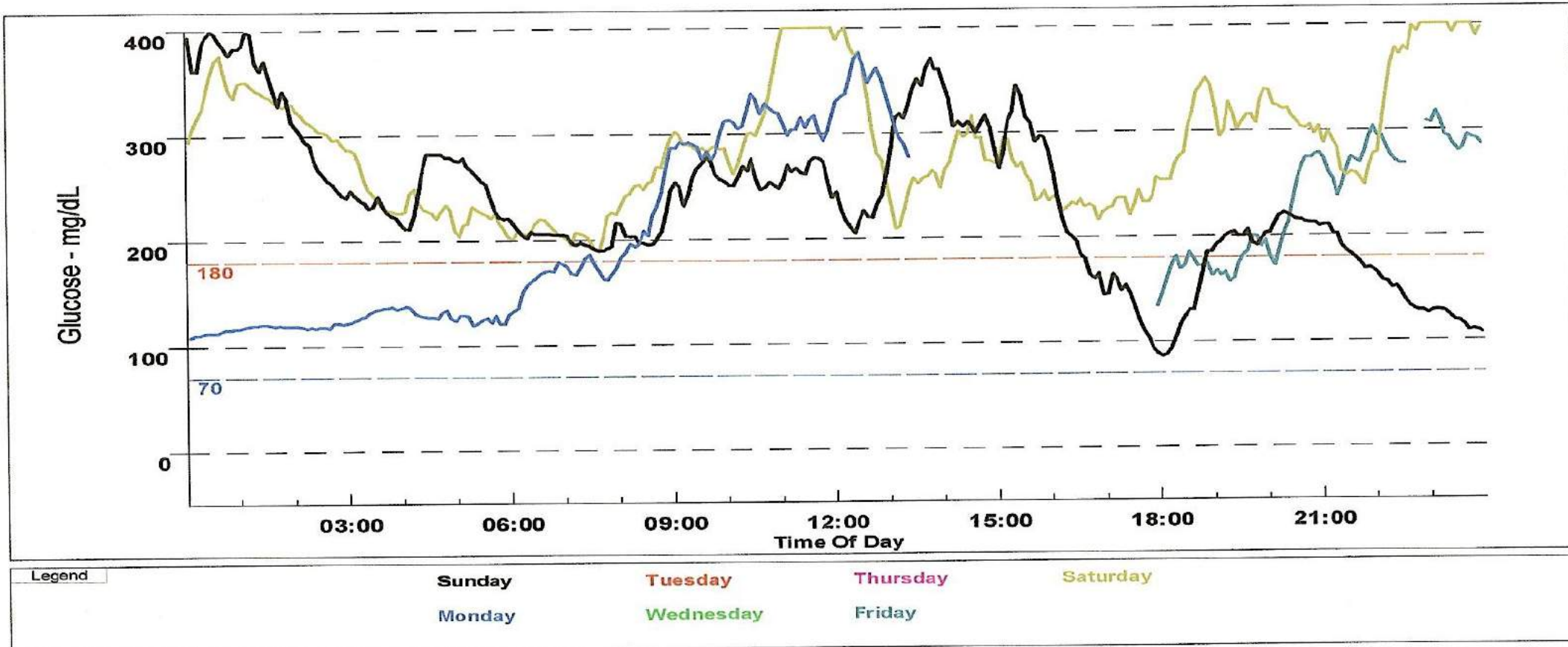
- SCII (taşınabilir pompa)

- İİP (implante pompa)



PISTON	İÇ KAPAK	DIŞ KAPAK	HAZNE
GERİ HAREKET	AÇILIR	KAPANIR	REZERVUARDAN İNSÜLİN GELİR
İLERİ HAREKET	KAPANIR	AÇILIR	HASTAYA İNFÜZYON YAPILIR.

Devamlı Glukoz Takip Sistemi (Glukoz Sensörleri, CGM)



İnsülin Tedavisinin Komplikasyonları

- Hipoglisemi
- Hiperinsülinemi ve ateroskleroz: Kanıt yok!!
- Kilo artışı: Kaybedilmiş yağ ve kas dokusu yerine gelir, su ve tuz tutulumuna bağlı, glukozüri azalır
- Masif hepatomegali: Glikojen depoları dolar
- Ödem (başlangıçta): Azalmış ozmotik diürez ve Na⁺ tutulumuna bağlı
- İnsülin antikoru ve alerji
- Lipoatrofi immünolojik bir olaydır, lokal saf insan insülini ile tedavi edilir
- Lipohipertrofi: Sürekli aynı yere injeksiyon, injeksiyon bölgesini değiştirmekle tedavi edilir.
- Kanama ve sızma önemsizdir.

Sonuç

- **İnsülin tedavi hedefleri**
 - Güvenle ulaşılabilir A1C' yi hedefleyin ($\leq 7\%$)
 - Hasta ve hekim tarafından ayarlanabilecek insülin tedavi programını kullanın
 - Uygunluk ve hastanın rahatlığı açısından, özellikle prandiyal insülin için kalem uygulamalarını tercih edin
- **Diyabet ekibinin (hekim, hemşire ve diyetisyenin) rolü**
 - Hangi hastaya, ne zaman insülin gerekeceğini tayin edin
 - Kendi ünitenizde insülin tedavisini kolaylıkla uygulayabileceğiniz sistemleri kurun
 - İnsülin gereken hastaların bakımını koordine/standardize etmek için eğitimi (eğiticilerin eğitimi) ihmal etmeyin