

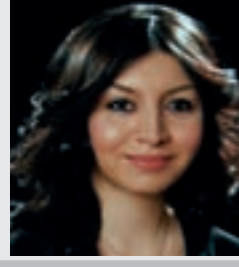


Doç. Dr. M. Ayhan KARAKOÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD

akarakoc921@hotmail.com

1966 yılında İstanbul-Bakırköy'de doğdu. 1984-1991 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimini tamamladıktan sonra 1992 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD'da araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladı. 1997 yılında İç Hastalıkları Uzmanı oldu. Aynı yıl aynı fakültenin Endokrinoloji ve Metabolizma BD'da araştırma görevlisi olarak endokrinoloji Yan Dal ihtisasına başladı. 2000 Yılında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı oldu. Ocak 2005'de aynı fakültede Yardımcı Doçentliğe yükseltildi. Nisan 2005'de Endokrinoloji Doçenti oldu.



Uzm. Dr. Ceyla KONCA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD

ceylakonca@gazi.edu.tr

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İngilizce Tıp eğitimini, 2003-2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD'da Uzmanlık eğitimini tamamladı. 2009 yılında başladığı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD Yan Dal uzmanlık eğitimine devam etmektedir ve aynı fakültede Tıp Doktoru, İç Hastalıkları Uzmanı olarak görev yapmaktadır.

Diabetes Mellitus'ta İnsülin Tedavisi

Diabetes Mellitus'ta (DM) insülin tedavisi, diyet ve oral antidiyabetik (OAD) kombinasyonlarıyla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamadığı, çeşitli stresler nedeniyle glisemik kontrolün bozulduğu, akut ve kronik komplikasyonların geliştiği, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarda ve tüm Tip 1 DM'lu hastalarda uygulanır (**Tablo 1**).

Vücutta pulsatil tarzdaki insülin salınımı, bazal ve öğün alımına cevaben (prandiyal) olmaktadır. 24 saat boyunca salgılanan insülinin yaklaşık yarısını bazal insülin, geri kalanını da prandiyal insülin oluşturmaktadır. Bu fizyolojiyi taklit

Tablo 1: Diyabette insülin endikasyonları

• Tip 1 DM
• OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması
• Aşırı kilo kaybı
• Ağır hiperglisemik semptomlar
• Akut miyokard enfarktüsü
• Akut ateşli, sistemik hastalıklar
• Hiperozmolar hiperglisemik durum veya ketotik koma
• Majör cerrahi operasyon
• Gebelik ve laktasyon
• Böbrek veya karaciğer yetersizliği
• OAD'lere alerji veya ağır yan etkiler
• Ağır insülin rezistansı (akantozis nigrikans)

etmek üzere öğünlerle uygulanan kısa etkili insülinler ve bazal insülin ihtiyacını karşılamak üzere kullanılan uzun etkili insülinler bulunmaktadır. Bazal insülin ihtiyacını karşılayan insülinlerin, tek başına veya prandiyal kısa etkili insülinlerle kombine edilerek kullanıldığı çok farklı insülin rejimleri bulunmaktadır. Günde çok kez insülin enjeksiyonunu gerektiren yöntemler “yoğun rejimler” olarak isimlendirilirler ve bu tedaviler daha çok T1DM hastalarında kullanılmaktaysa da, sıkı glisemik kontrol gerektiren ve beta hücre rezervi tükenmiş T2DM hastalarında da kullanılabilirler. Çoklu insülin rejimleri aynı zamanda hastalara öğün alımı konusunda da esneklik sağlar.

Günümüzde hayvanlardan (sığır, domuz) elde edilen insülinler kullanılmamaktadır, bunun yerine rekombinant yolla üretilen insan insülinleri kullanılmaktadır (**Tablo 2**). İnsülin preparatlarının standart olarak her 1 ml’inde 100 IU insülin bulunmaktadır.

(i) Kısa etkili regüler insülin: Regüler insülin, kısa etkili insülinin prototipidir. Etkisinin başlaması 30-60 dakika, zirve etkisi 2-4 saat, etki süresi 5-8 saattir. Etki başlangıç süresi göz önünde bulundurularak yemekten 30 dakika önce yapılması gereklidir. İntravenöz kullanılabilen tek insülin tipidir. Diyabetik ketoasidoz - hiperglisemik koma

tedavisi ve cerrahi girişimler sırasında intravenöz infüzyonla uygulanır. Kısa etkili analog insülinlere kıyasla fiyat avantajı bulunmaktadır.

(ii) Kısa etkili analog insülinler: Genetik olarak modifiye edilmiş insülin tipleridir. Bu modifikasyon daha hızlı absorpsiyona neden olarak daha kısa sürede insülinin etkisinin başlamasını ve etkinin daha kısa sürmesini sağlamaktadır. Regüler insüline göre avantajları fizyolojik insülin sekresyonunu daha iyi taklit etmeleri ve daha az hipoglisemiye neden olmalarıdır, dezavantajı ise pahalı olmalarıdır.

(iii) Uzun etkili analog insülinler: Genetik olarak modifiye edilmiş insülin tipleridir. NPH insüline göre daha uzun süreli ve pik oluşturmayan bir insülin etkisi sağlarlar. Tedaviye bağlı gelişen hipoglisemi (özellikle de geceleri gelişen) insidansını azaltırlar. Uzun etkili analogların pregestasyonel ve gestasyonel diyabet vakalarında kullanılması önerilmemektedir.

(iv) Karışım insülinler: Piyasada farklı insülin tipleri ile önceden hazırlanmış karışım insülin preparatları bulunmaktadır. Bu karışımlar hasta uyumunu kolaylaştırır ve günlük enjeksiyon sayısını azaltırlar. Karışım insülinler hastalar tarafından

Tablo 2: İnsülin tipleri ve etki profilleri

	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Kısa etkili insülinler			
Regüler Actrapid HM Flakon/Kartuş (NovoNordisk) Humulin R Flakon/Kartuş (Lilly)	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
Lispro Humalog Flakon/Kartuş (Lilly)	15 dk	30-90 dk	3-5 st
Aspart Novorapid Flakon/ FlexPen İnsülin Kalem (NovoNordisk)	15 dk	30-90 dk	3-5 st
Glulisin Apidra Solostar İnsülin Kalem (Sanofi-Aventis)	15 dk	30-90 dk	3-5 st
Orta/Uzun etkili insülinler			
NPH Humulin N Kartuş/Flakon (Lilly) Insulatard HM Kartuş/ Flakon (NovoNordisk)	1-3 st	8 st	12-16 st
Detemir Levemir FlexPen İnsülin Kalem (NovoNordisk)	1 st	Piksiz (6-14 saatte hafif bir pik etki izlenebilir)	20-26 st
Glarjin Lantus Solostar İnsülin Kalem (Sanofi-Aventis)	1 st	Piksiz	20-26 st
İnsülin kombinasyonları			
75/25 (%75 protamin lispro,%25 lispro) Humalog Mix 25 Kartuş (Lilly)	10-15 dk	Değişken	10-16 st
70/30 (%70 protamin aspart, %30 aspart) Novomix 30 FlexPen İnsülin Kalem (NovoNordisk)	10-15 dk	Değişken	10-16 st
50/50 (% 50 protamin lispro, %50 lispro) Humalog Mix 50 Kartuş (Lilly)	10-15 dk	Değişken	10-16 st
70/30 (% 70 NPH, %30 Regüler insülin) Mixtard 30 HM Kartuş/ Flakon (NovoNordisk) Humulin-M 70/30 Kartuş (Lilly)	30-60 dk	Değişken	10-16 st

enjektörde karıştırılarak da hazırlanabilir. Regüler insülin veya NPH insülin karışımlarında ilk olarak Regüler insülinin enjektöre çekilmesi ve karışımın hemen enjeksiyon öncesi hazırlanması önerilmektedir. İnsülin Detemir ve Glarjinin aynı enjektörde diğer insülinlerle karıştırılması önerilmemektedir.

Analog İnsülinlerin İnsan İnsülinlerine Üstünlüğü Var mıdır?

Regüler insülinin etkisinin, kısa etkili analoglara göre geç başlaması ve uzun sürmesi nedeniyle Regüler insülin kullanımı, erken postprandiyal hiperglisemi ve geç postprandiyal dönemde hipog-



lisemi riski oluşturmaktadır. Bazal etkili insülin olarak kullanılan NPH insülinin ise pik etki oluşturması söz konusudur; ayrıca etkisi 24 saate uzamamakta ve bazal insülin ihtiyacını etkin biçimde karşılayamamaktadır. Geliştirilen ilk uzun etkili analog olan insülin Glarjin, daha sonra geliştirilen insülin Detemiriden daha uzun etkiye sahiptir ve pik etki oluşturmadığı öne sürülerek lanse edilmiştir. Fakat farmakodinamik çalışmalar, özellikle yüksek dozlarda, Glarjin dahil uzun etkili insülinlerin pik etkisinin izlenebileceğini belirtmektedir. Yine de bu insülinler NPH insüline kıyasla daha uzun bir etki süresine ve daha kontrollü bir pik etkiye sahiptirler.

Analog insülinlerin fizyolojik insülin salgısını daha iyi taklit ediyor olmaları nedeniyle daha iyi glukoz regülasyonu sağlayacağı düşünülmekteydi; fakat yapılan çalışmalarda kısa etkili analoglar ile Regüler insülin kullanan T2DM hastaların uzun dönem kan şekeri kontrollerinin (A_{1c} değerlerinin) farklı olmadığı izlendi. Uzun etkili analogların NPH'ya üstünlüğü ise nokturnal hipogliseminin önlenmesi ile sınırlı kaldı. Dolayısıyla, bu konudaki güncel yaklaşım, analog insülinlerin yüksek maliyeti göz önünde bulundurularak, sık hipoglisemi yaşayan veya hipoglisemi açısından riskli hastalarda tercih edilmesi yönündedir.

Sürekli cilt altı insülin infüzyonu: Alternatif insülin uygulama yöntemlerinden biri de insülin infüzyon pompalarıdır. Sürekli subkütan insülin infüzyonu sağlayan bu pompalar için primer adaylar gebe diyabetikler ya da çalışma programı ve öğünleri düzensiz, çoklu enjeksiyon insülin tedavisi ile yetersiz kontrollü diyabetiklerdir. Hasta uyumlu ve anlayabilir olmalı, kan glukozu günde 4-6 kez izlenmelidir. İnsülin infüzyon pompalarında sadece Regüler insülin ya da kısa etkili insülin analogları kullanılır. Dezavantajları yüksek maliyeti, deneyimli bir merkez gerektirmesi, pompanın bozulmasında, kateterin tıkanmasında, kateter bağlantı yerinden kaçak gibi gelişebilecek komplikasyonlardır.

İnsülin Tedavisine Başlanması

Diyabet tedavisinde eskiden kullanılmakta olan basamaklı tedavi yaklaşımları artık yerini erken dönemde insülin tedavisine geçilmesine bırakmıştır. Çünkü çok sayıda oral antidiyabetik tedaviyi kombine edip bunları maksimum dozlarına çıkarırken hastaların kan şekeri etkin olarak düşürülemede ve hastalar uzun süre hiperglisemiye maruz kalmaktadırlar. Hipergliseminin erken ve hızlı kontrolünün diyabete bağlı organ hasarının gelişimini azalttığı, hatta beta hücre rezervinin ko-

runmasına katkısı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Dolayısıyla artık 2-3 aylık maksimum doz ikili oral antidiyabetik tedavi ile kan şekeri kontrolü sağlanamayan hastalarda insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir.

Ne yazık ki hem hastalar hem de doktorlar insülin tedavisine başlamak konusunda çekinmeler duymaktadır. Bu "psikolojik" insülin direncinin nedenleri arasında bu tedavinin enjeksiyon gerektirmesi, hipoglisemi yaratma korkusu, kilo alımına neden olması gibi faktörler yer almaktadır. Ayrıca hastalarda insülinin bağımlılık yarattığına dair yanlış bir inanç bulunmaktadır. Bu gibi nedenlerle çoğu zaman tedaviye oldukça geç başlanmaktadır.

İnsülin tedavisi genelde konservatif dozlarda başlanır ve doz ayarlamaları hastanın kan şekeri-ne göre yapılır. T2DM'de insülin tedavisine 0.3-1.5 IU/kg/gün dozunda başlanır. T1DM'da ise 0.5-1.0 IU/kg/gün gibi daha yüksek dozlar gerekmektedir. Bazal-bolus insülin rejimlerinde günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak verilir. Toplam bolus insülin dozu günde 3 kez alınan öğünlere dağıtılır, bazal insülin günde tek sefer, yüksek dozlarda ise günde 2 kez verilir. Tek başına bazal insülin verilen hastalarda tedavi 0.1-0.2 IU/kg/gün olarak başlanabilir. Günde iki kez uygulanan rejimlerde ise (NPH ya da karışım insülinler) günlük dozun üçte ikisi sabah, üçte biri akşam öğününden önce uygulanır.

İnsülin flakonlardan insülin enjektörleri ile çekilerek uygulanabilirse de günümüzde insülin uygulaması için sıklıkla daha pratik ve güvenilir olan insülin kalemleri tercih edilmektedir. Bu kalemlerin bir kısmının içine değiştirilebilir kartuşlar yerleştirilmekte, bir kısmı ise içerdiği insülin bittikten sonra atılmaktadır. İnsülin kalemlerine uygun 6 mm, 8 mm veya 12 mm'lik iğneler bulunmaktadır. Genel olarak 8 mm'lik iğne tercih

edilmekle birlikte, cilt altı yağ dokusu kalın olanlarda 12 mm'lik, ince olanlarda ise 6 mm'lik iğneler tercih edilebilir. İnsülin preparatları 2-8°C'de saklanmalıdırlar, bunun için hastalara insülinleri buzdolabı kapağında saklamaları tavsiye edilmektedir. Gevşek derinin bulunduğu vücudun her yeri, özellikle abdomen, uyluk, üst kol, üst kalça, gibi bölgeler enjeksiyon yeri olabilir. Aynı bölgeye tekrarlanarak yapılan insülin enjeksiyonu sonucu fibrozis veya lipohipertrofi gelişebileceği için enjeksiyon bölgeleri rotasyon şeklinde değiştirilmelidir.

İnsüline bağlı gelişen komplikasyonlar içinde en sık görüleni ve en önemlisi hipoglisemidir. Bu açıdan hastalar aldıkları öğünün miktarına, saatine, egzersizin zamanı ve yoğunluğuna göre insülin tedavilerini ayarlayabilme konusunda bilgilendirilmelidir. Hastaların hipoglisemiyi tanıyabilmeleri ve gerekli önlemleri alabilmeleri gereklidir. İnsülin analogları ile hipoglisemi gelişimi insan insülinlerine göre daha düşüktür ancak glisemik kontrol açısından insülin analoglarının insan insülinlerine üstünlüğü yoktur. İnsülin tedavisine yeni başlanan hastalarda insülinin anabolik etkisine bağlı kilo alımı gelişebilir. Nadir olarak enjeksiyon yerlerinde lipoatrofi, sürekli aynı bölgeye enjeksiyon yapılması sonucu ise lipohipertrofi görülebilir.

Kaynaklar

1. Gardner D., Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8 ed: McGraw-Hill Medical, 2007:661-747.
2. TEMD - Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2009
3. Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 11 ed: Saunders, 2007:1329-1389.
4. ADA Clinical Practice Recommendations 2010: "Executive summary: Standards of medical care in diabetes - 2010". Diabetes Care;33 Suppl 1:S4-10.
5. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. 14 ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:585-792.