

# **İnsülin tedavisinin anlaşılmasını kolaylaştırmak**

**Tip 2 Diyabetli hastalarda insülin analogları  
ve hazır karışım insülin analogları neden, ne  
zaman ve nasıl kullanılmalıdır**

## **Editorial Review Board:**

**Barbara McCloskey, PharmD, BCPS, CDE**

Diyabet Eğitim Koordinatörü  
Baylor Health Care System  
Irving, TX

**Virginia Peragallo-Dittko, RN, BC-ADM, MA, CDE**

Direktör, Diyabet Eğitim Merkezi  
Winthrop-University Hospital  
Mineola, NY

**Carolyn Robertson, APRN, MSN, BC-ADM, CDE**

Direktör Yardımcısı  
New York Diabetes Program  
New York, NY

**Mansur Shomali, MD**

Direktör Yardımcısı  
Division of Endocrinology  
Union Memorial Hospital  
Baltimore, MD

**Gretchen Youssef, MS, RD, CDE**

Program Yöneticisi  
MedStar Diabetes Institute  
Washington, DC

## **Amaç**

Tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde insülin analogları ve hazır karışım insülin analoglarının neden, ne zaman ve nasıl kullanılacağı konusunda sağlık çalışanlarının bilgilerinin artırılması

## **Hedefler**

- Tip 2 diyabet için uygulanacak tedavinin neden hastalığın patofizyolojisine (insülin eksikliği ve insülin direnci) nasıl uygun hale getirilmesi gerektiğinin ve insülin salgılanmasıyla ilgili normal fizyolojik durumun nasıl taklit edilmeye çalışılabileceğinin tartışılması
- Tedavi rejimleri tasarlanırken; hem açlıkta hem de postprandiyal evredeki glisemik kontrolün dikkate alınmasının önem taşıdığına açıklanması
- Tip 2 diyabetli hastalarda uygulanan kademeli tedavi yaklaşımının tartışılması ve hastaların ne zaman insülin tedavisine geçirilmesi gerektiğinin belirlenmesi
- İnsülin rejiminin seçiminde etkisi olan faktörlerin tanımlanması ve insülin dozlarının titre edilerek nasıl ayarlanacağına açıklanması
- İnsan insülini preparatlarına kıyasla, insülin analoglarının ve hazır karışım insülin analoglarının sahip olduğu avantajların açıklanması
- Hastaların ve sağlık çalışanlarının insülin tedavisiyle ilgili endişelerinin üstesinden gelinmesine yardımcı olmak için; insülin enjeksiyonunda kullanılmak üzere geliştirilmiş yeni cihazların nasıl kullanılabileceğinin tartışılması

## Giriş

### Genel Bakış

Diyabet maliyeti yüksek olan ve güçsüzlüğe yol açan bir hastalıktır; Amerika'da yaygınlığı salgın boyutlarına ulaşmaktadır. 1990 yılından 2001 yılına kadar diyabet teşhisi konan hastaların oranı % 61 düzeyinde artmıştır.(1). A.B.D. de, 2002 yılında diyabete atfedilen dolaylı ve dolaysız harcamaların çapının, 132 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. A.B.D. de toplam sağlık bakım harcamalarının % 10 unu diyabetin tedavisine ayrılmaktadır. (2) 2002 yılında, 18.2 milyon Amerikalı'da diyabet olduğu (nüfusun % 6.3 ü) tahmin edilmektedir. (3). Amerikan Diyabet Derneğinin (American Diabetes Association -ADA) prediyabet ile ilgili yaptığı tanımı revize etmesinden sonra; bu tanım kriterlerine uyan, 41 milyon Amerikalı'da daha prediyabet olduğu tahmin edilmektedir. (4).

Tip 1 diyabetli hastaların mutlaka insüline ihtiyaçları vardır; ancak Tip 2 diyabetli hastalar da eninde sonunda insüline ihtiyaç duyacaklardır.(5). Bu nedenle, sağlık çalışanlarının ve diyabetli hastaların; insülinin yararları ve güvenliliği konusunda, ayrıca insülin preparatlarındaki ve insülin enjeksiyon sistemlerindeki yeni gelişmelerle ilgili olarak eğitilmeleri gereklidir. Uygun dozda verildiğinde; insülin tedavisi çok etkili ve güvenlidir. İnsülin analogları ve hazır karışım insülin analogları sayesinde, insan insülini preparatlarının sahip olduğu bir çok eksiklik giderilmiştir. (6). Bu manografin amacı, Tip 2 diyabetli hastalarda insülin analogları ve hazır karışım insülin analoglarıyla yapılacak tedaviye neden, ne zaman ve nasıl başlanacağına açıklanmasıdır.

### Hiperglisemide Payı Olanlar

Diyabet genellikle açlık plazma glukozunun (APG) ölçülmesiyle teşhis edilir. Hipergliseminin glisemik kontrol üstündeki uzun vadeli etkilerini (> 3 ay) takip etmek için ise; kanda HbA1c değeri ölçülür. Diyabetli olmayan bireylerde A1C değeri genellikle % 6 dan düşüktür. A1C değerindeki % 1 lik artış, ortalama plazma glukozunda ~35 mg/dL düzeyinde bir yükselmeye karşılık gelir (7). Gündüz hiperglisemisinin % 40 ından postprandiyal glukoz yükselmeleri sorumlu olsa da; tedavilerin pek çoğunda açlıktaki glukoz ölçümleri temel alınır. (2). Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi [(National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) III] de dahil olmak üzere bir çok araştırmadan elde edilmiş veriler göstermiştir ki; genel olarak glisemik kontrolü (A1C) iyi olan Tip 2 diyabetli hastalarda bile, yaygın olarak postprandiyal hiperglisemi gelişmektedir. (8).

Son zamanlarda yapılmış çalışmalarda, insülin salgılanmasının ilk evresindeki bozukluğa bağlı olarak gelişen posprandiyal glisemik (PPG) kontrol bozukluğunun; açlık glukozunun kontrolündeki bozukluğa kıyasla, kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski açısından çok daha önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. (8,9). Oral antidiyabetik (OAD) ilaç kullanan Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrol sağlanamamasında en büyük payın, kahvaltıdan sonra görülen glukoz yükselmeleri olduğunu gösteren bir çalışmayla da; postprandiyal glisemik (PPG) kontrolün taşıdığı önem vurgulanmıştır. (10). Bir başka çalışmada ise, iki OAD ile yapılan tedaviye yanıt vermeyen Tip 2 diyabetli 290 hasta incelenmiştir. Posprandiyal glukoz yükselmelerinin ön planda olduğu hastaların; ciddi hastalığı olanlara (A1C > % 8.4) nispeten daha çok hafif veya orta şiddette hiperglisemisi olduğu ve genel olarak hiperglisemiye en fazla

katkısı açlık glukozunun yaptığı tespit edilmiştir (11). Hastalar hedef A1C değerlerine yaklaştıkça; glisemik kontrol açısından en fazla rolü açlık plazma glukozuna (APG) kıyasla; postprandiyal glisemideki (PPG) yükselmeler oynamaktadır. (11). Bu nedenle diyabetin tedavisinde, hem açlık hem de posprandiyal glukoz yükselmelerinin dikkate alınması gerekmektedir.

## **Neden insülin kullanılmalıdır ?**

### *I. Tip 2 diyabet ilerleyici bir hastalıktır*

Pankreastaki  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün mekanizmalarla harap olması nedeniyle, Tip 1 diyabette endojen insülin salgılaması neredeyse tamamen durur; ancak bazı hastalarda hala bir miktar rezidüel insülin salgısı olabilir. (6). Bunun tersine, Tip 2 diyabette  $\beta$ -hücrelerindeki bozulma, yıllar içinde giderek artan biçimde gelişir ve en sonunda pankreas, insülin-direnci olan bu hastaların ihtiyaçlarını karşılayacak miktarda insülin sentezleyip, salgılayamaz hale gelir. (Şekil 1). Her ne kadar insülin salgılanması sekretegoglar tarafından arttırabilir veya endojen insülinin etkisi sensitize ediciler (duyarlılaştırıcılar) tarafından güçlendirilebilirse de; geçen zaman içinde, pankreastaki beta hücrelerinde yetmezlik gelişir.

İnsülin direnci mevcut olduğunda,  $\beta$ -hücrelerinin kapasitesi kritik eşiğin altına düştüğünde ve OAD lerle artık uygun glisemik kontrol sağlanamadığında; ekzojen insüline ihtiyaç duyulur. (12). Bazı Tip 2 diyabetli hastalarda OAD ler etkisiz olabilir veya tolere edilemeyebilir; bu koşulda teşhis konulduğu anda insülin tedavisi başlatılmalıdır. Bu özellikle, ciddi problemlerle birlikte olan hiperglisemisi olan hastalarda çok önemlidir.

### *II. Tedavinin, altta yatan patofizyolojik bozukluğu hedeflemesi gerekir*

Tedaviyle hastalığın patofizyolojisinin birbirine uygun olması ( $\beta$ -hücresi yetersizliği ve insülin direnci) ve tedavinin fizyolojik insülin salgısını (bazal ve prandiyal) taklit etmesi gereklidir. (13). Ekzojen insülin uygun dozda verilirse; insülin yetersizliğini giderir. Diyabetin tedavisi için en etkili ve en güvenli ilaç insülinidir. (14,15). Diyabetin harap edici sonuçları dikkate alındığında; hastaların glisemik kontrolün sürdürülmesi için en etkili ajanla tedavi edilmeleri bir zorunluluktur. Tip 2 diyabetin insülin yetersizliğine kadar giden ilerleyici tabiatı nedeniyle; hastaların pek çoğu en sonunda insülin tedavisine ihtiyaç duyacaktır. İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması [(The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)] adlı, 10 yıl süren araştırma sonucunda, Tip 2 diyabetli hasta popülasyonunun yarısından çoğunda en sonunda insüline ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir ve bu hastalarının çoğunun yaşamlarının geri kalanında da insüline ihtiyaç duyacakları tahmin edilmektedir. (5).

### *III. Tedavinin hedeflerine ulaşamamaktadır*

Amerika Birleşik Devletlerinde diyabetli hastaların çoğunda, glisemik kontrol, kan basıncı ve lipidler açısından tedavi hedeflerine ulaşamamaktadır. ADA tarafından önerilen A1C < % 7 hedefine ulaşan hasta sayısı, 1994 yılında % 44.5 iken; 2000 yılında daha da gerileyerek % 35.8 e inmiştir. (16) ayrıca hastaların büyük bir bölümü glisemik kontrol ve komplikasyonlar açısından tavsiye edilen sıklıkta takip edilmemektedirler. Bu durum, NHANES III adlı anket çalışmasıyla, 1988 den 1994 yılına kadar 1.026 diyabetli hastadan toplanan verilerin ve ayrıca

3.059 diyabetli hastanın katıldığı davranışsal risk faktörleri gözetim sisteminden (Behavioral Risk Factors Surveillance System) elde edilen verilerin analizi sonucunda ortaya konmuştur. Analize dahil edilen bütün katılımcılarda bir doktor tarafından teşhis edilmiş diyabet vardır; ayrıca % 34 ünde hipertansiyon, % 58 inde LDL-Kolesterol yüksekliği mevcuttur. 1 yıl süreli gözlem dönemi sırasında, ne yazık ki bu hastalardan sadece % 26 sı A1C testi yaptırmış, % 63 ü göz muayenesine gitmiş ve % 55 i ayak muayenesinden geçmiştir. (17). Bu veriler, diyabet tedavisinde çok daha saldırgan bir tedavinin gerekli olduğuna ve hastanın glisemik hedeflere ulaşamaması koşulunda, derhal tedavinin değiştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Hastalar glisemik kontrol sağlandığında genellikle kendileri daha iyi hissetmekte ve daha enerjik olmaktadır.

#### *IV. Yaygın kullanılan kademeli yaklaşım işe yaramıyor*

Hasta özelinde tedaviler farklılıklar gösterse de, yaygın olarak uygulanan tedavide; başlangıç stratejisi olarak yaşam stili değişikliği (diyet ve egzersiz) ardından bir OAD ile monoterapi, sonra kombine OAD tedavisi ve en sonunda ya bir OAD ile kombine şekilde ya da yalnız insülin tedavisi şeklinde kademeli bir yaklaşım uygulanmaktadır. (Şekil 2). Bir sonraki kademeye (ajan)geçilmeden önce genellikle, glisemik kontrolün uygunsuz olduğu, uzun bir dönemi geçmektedir. (18). Kademeli yaklaşımın başarısı, çok sıkı bir takip yapılmasına ve hedefe ulaşamadığı anda tedavinin değiştirilmesine bağlıdır. (19). A1C hedefine ulaşan hasta sayısındaki düşüş sürdüğüne göre; günümüzde yaygın biçimde kullanılan bu kademeli yaklaşım işe yaramıyor gibi görünmektedir.

OAD ler tek başına (monoterapide) veya ikinci, üçüncü bir ajan eklenerek kullanıldıklarında A1C düzeyini % 1.0-2.0 oranında düşürmektedir (20,21). Oysa insülin, A1C düzeyini ‘açıkça istenen bir hedef olan’ % 7 nin altına düşürebilir. İnsülinle ilgili tek kısıtlama hipoglisemiye neden olma potansiyelidir ki; kan glukozunun dikkatli biçimde takip edilmesi ve insülin dozlarını ayarlanması ile, bunun genellikle üstesinden gelinebilir. Hastalığın ciddiyetine ve glukoz yükselmelerinin tabiatına bağlı olarak; insülin tek başına veya OAD lerle kombine olarak kullanılabilir.

#### *V. Diyabetle ilişkili komplikasyonların engellenmesi*

Komplikasyon riskinin azaltılması için, sıkı glisemik kontrolün sürdürülmesinin çok önemli olduğu bilinmektedir. Bariz diyabet olarak teşhis edildikleri anda, Tip 2 diyabetli hastaların % 50 sinden fazlasında bir tür makrovasküler veya mikrovasküler komplikasyon mevcut olmaktadır. (22). Bilimsel olarak birer köşe taşı teşkil eden bir çok araştırmada, glisemik kontrolün sağlanması ve nöropati, retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların azaltılması açısından intensif insülin tedavisinin ne kadar önemli olduğu gösterilmiştir. (16,23,24). UKPDS adlı araştırmanın epidemiyolojik analizi sonucunda , A1C değerinde elde edilen her yüzde bir noktasındaki düşüş ile; gerek makrovasküler gerekse mikrovasküler komplikasyonların riskindeki önemli azalmalar olması arasında karşılıklı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (25). Bu önemli araştırmalardaki bulgulara dayanarak (23-25), hem ADA (26) hem AACE (27) tarafından kan glukozu, kan basıncı ve kan lipidlerinin kontrolü için sıkı hedefler belirlenmiştir. A1C için, ADA tarafından önerilen hedef değer < % 7 dir; oysa AACE nin koyduğu hedef  $\leq$  % 6.5 dur.

## **İnsülin ne zaman kullanılmalıdır**

Hastalar yaşam stillerinde değişiklik yapmalarına ve OAD kullanmalarına rağmen hedef A1C değerlerini elde edemiyorlarsa; muhtemelen bu durumda en etkili ajan olacak insülin kullanılmalıdır. Ciddi hiperglisemisi (APG > 350 mg/dL), ketonürisi olan, OAD ajanlarını tolere edemeyen veya bu ajanlara karşı kontraendikasyonları mevcut olan hastalarda, başlangıç olarak insülin tedavisi düşünülmelidir. (28). Günümüzde insülin tedavisi başlatılan hastaların pek çoğunda aslında 10-15 yıldır Tip 2 diyabet (dolayısıyla gelişmiş komplikasyonlar) mevcuttur. (18).

Endojen insülin salgılanmasının zaman içinde giderek azalması nedeniyle, Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda, eninde sonunda insüline ihtiyaç duyulacaktır. Bazı otoriteler, şu andaki gündelik uygulamada pek yaygın olmasa da; tedavi planında insüline daha erken yer verilecek agresif bir tedaviyi savunmaktadırlar. (20,29). İnsülin kullanımıyla ilgili korkular ve engeller insülin analogların ve hazır karışım insülin analoglarının kullanıma girmesi ve yanı sıra insülin enjeksiyonu için çok daha kullanışlı cihazların geliştirilmesiyle önemli oranda azalmıştır. (29).

Kötü kontrollü hastaların morbidite ve mortalitesi yüksek olabilir, bu hastaların yaşam kaliteleri de düşüktür ve sağlık harcamaları daha fazladır. (20). Bu nedenle, hastaların en güvenli ve en etkili rejimlerle ve zamanında tedavi edilerek, glisemik kontrollerinin sürdürülmesi çok temel bir zorunluluktur. Aşağıdaki vaka çalışmasında, OAD kullanımıyla uygun glisemik kontrol elde edilemeyen bir hasta örneği ele alınmaktadır :

### **Vaka 1: Hastada kombine OAD kullanımıyla glisemik kontrol sürdürülemediği ve insülin analog tedavisi başlatılmıştır.**

CJ, 20 yıldır diyabetlidir. Başlangıçta günde iki kere metformin 500 mg. ile tedavi edilmiştir, daha sonra tedaviye günde üç kere 2 mg. repaglinid ilave edilmiştir. İki yıl önce ise günde dört kere 15. mg. pioglitazon başlanmıştır. Her eklenen OAD ajan ile A1C değerinde % 0.5 ile 1.0 oranında azalma elde edilmiştir. Şu anda kullandığı OAD ilaçların dozları şöyledir : metformin 1000 mg günde iki kere; repaglinide 4 mg yemeklerle birlikte, ve pioglitazone 45 mg günde dört kere. Ancak son kontrolünde; CJ kendisini iyi hissetmediğini söylemektedir. Noktüri, poliüri ve polifaji şikayetleri vardır. İştahı arttığı için kilo almıştır. VKİ : 25 vücut ağırlığı ise 76 kg olarak ölçülmüştür. Açlık kan glukozu (AKG) 180mg/dl.dir ve yemek sonrası glukoz seviyeleri 300mg/dL.nin üstündedir. A1C değeri % 8.2 dir. CJ, tam zamanlı çalışmaktadır ve trafiğin yoğunluğuna göre her gün 40-60 dakikayı yolda geçirmektedir. Satış işiyle meşgul olduğu için, yemek zamanları düzenli değildir. Egzersiz yapmak için hiç vakti olmadığını; hatta egzersizi aklına getirmesinin bile kendisini yorduğunu söylemektedir.

#### **Mesajlar**

Bu hasta şu anda geleneksel kademeli tedavi yaklaşımının en son fazındadır. (Şekil 2) Kombine OAD tedavisiyle uygun kontrol sağlanamamaktadır. AKG düzeyi yüksektir ve yemek sonrası seviyeler de ciddi biçimde anormaldir. A1C nin % 8.2 olması; hipergliseminin yemeklerden sonraki yükselmelerle ilintili olabileceğine işaret edebilir. (11). Yemeklerin hem zamanlaması, hem de porsiyonları düzenli değildir. Bu hasta için hangi tedavi seçenekleri önerilebilir ?

#### **İnsülin replasmanı seçenekleri**

1. Plan A. Yemek öncesi kısa etkili insülin analogu (örn. insülin aspart, insülin glulisin, veya insülin lispro) veriniz.

- i. Her yemekten önce bir doz insülin verilmesi gerekir.
- ii. Bu rejim ile bazal insülin ihtiyacı karşılanmaz.
- iii. İnsülin enjeksiyonu için bir insülin kalemi veya dozlama cihazı kullanılabilir.
- iv. Yemek sonrası glukoz düzeylerinin düşürülmesi ;açlık kan glukozunu azaltır ve A1C üstüne de etki yapar.
- v. CJ nin ne yemek istediğine kendisinin karar vermesine izin verilir; ne yemeği planlıyorsa ona göre insülin dozunu ayarlayabilir.
- vi. Metformin ve pioglitazona devam eder.
- vii. Repaglinid kesilir.

2. Plan B Kahvaltı ve akşam yemeğinde hazır karışım insülin analogu veriniz. (örn. insülin aspart 70/30 veya insülin lispro 75/25)

- i. Hem bazal, hem prandiyal insülin ihtiyacını karşılar.
- ii. Günde sadece iki enjeksiyon gerektirir.
- iii. Her bir enjeksiyonla hem AKG hem PPG karşılanır.
- iv. Yemekten 15 dakika önce bir insülin kalemi veya dozlama cihazı kullanılarak insülin enjekte edilebilir.
- v. Hazır karışım olması; karıştırma sırasında yapılabilecek hataları önler.
- vi. Sabit orandaki karışım kullanışlılığı sınırlar; çünkü bazal ve prandiyal bileşimler birbirinden bağımsız olarak ayarlanamazlar.
- vii. Sabit bir yemek porsiyonu ,istikrarlı yemek zamanları, ve nokturnal hipoglisemiye önlemek için gece yatarken büyükçe bir ara öğün gerektirir.
- viii. OAD ilaçlar devam edilir. Repaglinid PPG düzeyleri temel alınarak kullanılır.

3. Plan C Uzun etkili insülin veriniz. (örn. insülin glargin)

- i. 24 saat boyunca bazal insülin ihtiyacını karşılar.
- ii. Enjeksiyon sayısını bire indirir.
- iii. Planlanandan daha az yendiğinde; hipoglisemi riski gelişmesini azaltır.
- iv. Yemeklerden sonraki glukoz yükselmelerini düzeltmez.
- v. Başta yemeklerle birlikte endojen insülinin salınmasına yardım eden sekretegoglar olmak üzere; bütün OAD ilaçlara devam edilir.

Bu planlarla ne oranda bir düşüş elde edilebileceğini tahmin etmek güçtür. Bunun cevabı rejimlerin hangi agresiflikte titre edildiğine ve hastanın, hem tam bir prandiyal karşılığı, hem de bütünlüklü bir bazal replasmanı sağlayacak bir rejime ihtiyaç duyup duymayacağına göre değişir: Plan A uzun etkili bir insülin analogunun eklenmesini gerektirebilir; Plan B kısa etkili bir insülin analogunun kullanılmasını veya ilave bir enjeksiyon daha yapılmasını gerektirebilir; Plan C her yemekten önce kısa etkili bir insülin analogunun ilave edilmesini gerektirebilir.



Hasta, Plan B 'yi denemeye karar vermiştir; çünkü bu rejim, hem AKG hem PPG nin kontrolünü; multipl enjeksiyonlar olmaksızın sağlayabilecek; en basit yol gibi görünmektedir. Diyabet eğitimcisi, aynı zamanda diyetle bir takım değişiklikler ve fiziksel aktivite yapmaya zaman ayırmasını öğütlemiştir. 3 aylık tedaviden sonra hem AKG hem de PPG normal sınırlar içine inmiştir ve A1C değeri % 7.4 olmuştur. Hasta diyetini düzelttiğini, daha enerjik olduğunu ve şimdi haftada üç kere 30 dakika yürüyüş yaptığını söylemektedir. A1C hedefi olarak  $< \% 7.0$  veya  $\leq \% 6.5$  düzeyinin saptanması koşulunda hipoglisemi bu kişi için çok sınırlayıcı bir faktör olabilir; çünkü kişinin iş programı değişiklik göstermektedir ve sürekli olarak aynı yemek zamanlarına uyması zor olacaktır.

## İnsülin Nasıl Kullanılır ?

Her hasta için bireyselleştirilmiş şekilde, kan glukoz düzeyi hedefleri saptanmalıdır. İnsülin tedavisinin amacı, hipoglisemiye neden olmadan ve aşırı kilo artışına yol açmadan optimal glisemik kontrolün sağlanmasıdır. İnsülin tedavisi başlatılırken hastaların çoğu kullanmakta oldukları OAD ilaçlarına devam ederler; ancak bunların dozları giderek düşürülür. Optimal glukoz kontrolünü güvenli bir şekilde sağlayabilmek için, insülinin dozu bir kaç haftalık bir süreye yayılmış şekilde ve yavaş titre edilmelidir. Rejim esnek olmalı ve hastanın yaşam stiline uyacak ve ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde kişiselleştirilmelidir.

İnsülin tedavisi başlatılırken dikkate alınması gereken diğer konular şunlardır : insülin tip(i)leri ve formülü, günlük enjeksiyon sayısı, hasta için uygun olan insülin enjeksiyon sistemi. İnsülin formülasyonu (preparatı) seçilirken şu hususlar düşünülmelidir : Etkisi hangi hızda başlıyor (başlangıç), en fazla ne zaman etki yapıyor (pik) ; kaç saat etki ediyor (etki süresi); yaşam stili üstündeki etkisi. Açlıktaki ve post prandiyal dönemdeki glukoz yükselmelerinin genel olarak hiperglisemiye yaptıkları katkı dikkate alınmalıdır. İnsan insülini formülasyonlarının emilimlerinin değişiklik göstermesi, en önemli sınırlamalardan birini teşkil etmiştir. (6). Bu endişe insülin analogları ve hazır karışım insülin analoglarının geliştirilmesiyle azalmıştır.

## İnsülin analoglarının ve hazır karışım insülin analoglarının geliştirilmesi

Diyabet tedavisiyle ilgili son on yıl içinde gerçekleştirilen en büyük ilerlemelerden biri, insülin analoglarının geliştirilmesi olmuştur. (6). Tablo 1 de de gösterildiği gibi, insülin analogları ve hazır karışım insülin analoglarının bir çok formülasyonu (preparatı) mevcuttur. İnsülin analogları fizyolojik insülin salgılanmasını daha iyi taklit etme amacıyla geliştirilmişlerdir; etkilerinin başlangıcı ve total etki süreleri daha kolaylıkla kestirebilir ve bunların klirensleri; regüler, Lente® ve NPH insülin formülasyonlarına kıyasla daha hızlıdır. İnsülin analogların geliştirilmesi ve kullanımları, dozlamaların ve yemek zamanlarının esnekliğini de arttırmıştır. (6). İnsülin aspart, insülin glulisin ve insülin lispro hızlı etki gösteren insülin analoglarıdır ve bunlar yemekten hemen önce uygulanırlar. İnsülin glargin ise uzun-etkili bir analogdur ve bazal kontrol için kullanılır.(Tablo 2). İnsülin detemir ise, gelişimin son fazlarında bulunan diğer bir uzun-etkili analogdur. Hazır karışım insülin analogları, tek bir enjeksiyonla; hem bazal hem de prandiyal insülin ihtiyacını karşılar. Hazır karışım insülin analogları, basit ve kolay bir rejim isteyen ve intensif insülin tedavisi kullanmayı arzulamayan hastalarda insülin tedavisine başlanması için, uygundur. Şu anda iki ürün kullanıma sunulmuştur: (i) % 70 lik insülin aspart protamin süspansiyonu ve % 30 insülin aspart içeren ürün ve (ii) % 75 insülin lispro protamin süspansiyonu ve % 25 insülin lispro içeren ürün. Hazır karışım analoglarının içindeki hızlı –etki

gösteren bileşenler daha çabuk emilirler ve insan insülinin hazır karışım formülasyonlarına kıyasla, post prandiyal insülin ihtiyacını daha iyi biçimde karşılarlar. (30).

İstikrarlı emilimleri ve hızlı klirensleri nedeniyle ve dolayısıyla daha fizyolojik bir etki profiline sahip oldukları için; insülin analogları ve hazır karışım insülin analogları, özellikle geceleri gelişebilecek bir hipoglisemi riskini azaltırlar. (31,32). Bir önceki enjeksiyondan geriye kalmış insülin deposu önceden kestirilebilir ve bu nedenle bir 'insülin yığılması' oluşma ihtimali azalır. Bu nedenle birçok klinik çalışmada, insan insülini formülasyonlarına nispeten; insülin analoglarıyla hipoglisemi epizodu gelişmesinin daha nadir olduğunun gösterilmesi de şaşırtıcı değildir. (6).

### **İnsülin analoglarıyla tedavi nasıl başlatılır**

Başlangıç rejimi temel olarak, kan glukoz takibi sonucu ölçülen hipergliseminin derecesine göre belirlenir. İnsülin dozunun hesaplanması için vücut ağırlığı kullanılır. Ancak insülin dozunun hesaplanması için kullanılan algoritmalar değişebilir. (6,14,21,33-36). İnsülinin başlangıç dozunun hesaplanması ve doz ayarlamalarının yapılması sırasında aşağıdaki özellikler ve hususlar dikkate alınmalıdır. (14). Pek çok klinik çalışmada ve gündelik uygulamalarda bir çok klinisyen düşük; örneğin günde bir kere 10 ünite gibi sabit bir dozla ampirik olarak tedaviyi başlatır. Evde hasta tarafından yürütülecek kan glukoz takibine dayanarak doz, telefonla veya kısa muayenehane ziyaretleriyle bir kaç gün veya hafta içinde titre edilir. (39). Düşük dozla başlanması ve daha sonra titrasyon yapılması hipoglisemiden kaçınılmasına ve bu sayede insülin tedavisinin başlangıcında hastanın güven kazanmasına yardımcı olur.

### *Kan Glukozunun İzlenmesi*

Başlangıçta, kan glukozunun verilen rejime yanıt verdiğini garantiye almak üzere takip yapılır. En az bir açlık kan glukoz değeri ve bir postprandiyal kan glukoz değeri kontrol edilir. Hastanın tercihan yükleme yeteneği ve belleği olan bir glukometre kullanarak; her sonucu kaydetmesi gerekir. İzlem sıklığı hipergliseminin şiddetine, glukoz yükselmelerinin büyüklüğüne ve hastanın tutumuna/tercihine bağlıdır. İntensif rejim uygulayan hastaların her gün, yemeklerden önce, postprandiyal 2. saat ve gece yatarken kan glukozunu ölçerek izlemeleri gerekebilir. Kişide hipoglisemi belirti ve bulguları olduğunda da ; kan glukoz düzeyi kontrol edilmelidir. Hep yüksek ve hep düşük olma eğilimlerine önem verilmelidir; çünkü bunlar bir doz ayarlaması gerektiğine işaret edebilir.

### *Karbohidrat hesaplaması*

Hastaların kan glukoz değeri ölçümlerinin yanı sıra, yemeklerin karbohidrat içeriğine dayarak da insülin dozunu ayarlayabilmesi gerekir. (35). Örneğin; yemekte bulunan her 10-15 gram karbohidrat için, 1 ünite hızlı-etkili analog kullanınız. Hedeflenen kan glukoz düzeyinin her 50 mg/dL üstündeki ölçüm başına, yemekten önce 1-2 ünite ilave ediniz. (35).

### *Vücut Ağırlığı*

Fazla kilolu hastalar, muhtemelen insülin dirençleri daha fazla ve insülin eksiklikleri daha yüksek olduğu için; daha yüksek dozda insüline ihtiyaç gösterirler. Fazla kilolu hastalarda başlangıç dozu olarak günde 0.4 ile 0.8 ünite /kg. kullanılabilirse de; bazılarında hedeflenen kontrolün sağlanabilmesi için; günde 1-2 ünite/kg. doz gerekebilir. İstenen kontrol düzeyi elde edilene kadar, başlangıç dozu her 3-4 günde bir 2 ile 4 ünite arasındaki doz artışlarıyla yükseltilebilir. (veya ağır insülin direnci olan hastalarda 5 ile 10 ünitelik artışlarla) (36). Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda, A1C değerinin < % 7 olması için ihtiyaç duyulan toplam günlük doz 1.0 ile 1.2 ünite/kg dir. (34).

### *Özel Dikkat Gerektiren Durumlar*

Hasta karbohidrat metabolizmasını veya insüline verilecek yanıtı etkileyebilecek başka ilaçlar kullanıyorsa; doz ayarlaması gerekebilir. Karaciğer veya böbrek hastalıkları insülinin farmakokinetik özelliklerini etkileyebilir. Başka hastalıklar, stres, yeme alışkanlıklarında önemli sapmalar, alkol ve seyahate çıkılması da doz ayarlamasını gerekli kılabilir. Fiziksel aktiviteden sonra insülin dozu 2 ünite veya üstü seviyede azaltılabilir; çünkü akut egzersiz insülin duyarlılığını artırabilir.

Hastaların yaygın biçimde kullandıkları “kaydırmalı ölçek” yaklaşımı ise; kan glukoz ölçüm değeri hedeflenenin ne kadar üstündeyse; kısa etkili insülinin dozunun bununla orantılı biçimde kademeli biçimde kullanılması anlamına gelmektedir. (37). Örneğin, hedefin üstünde ölçülen her 25 mg/dL için, 1 ünite uygulanır. Bu yaklaşımın vücut ağırlığı veya yemeğin içeriği gibi bireysel özellikleri ve insülin etkisinin farmakokinetiğini dikkate almadığı için; hipoglisemiye yol açması veya uygun olmayan glisemik kontrolle sonuçlanması mümkündür. (35). Bu nedenle standart kaydırmalı ölçeğin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

## **İnsülin Rejimi Örnekleri ve diğer vaka çalışmaları**

### **I. Hazır karışım insülin analoguyla AKG ve PPG nun karşılanması**

İnsülin tedavisinin ana amacı fizyolojik açığın karşılanması ve hipoglisemiye neden olmaksızın endojen insülin salgılanmasının taklit edilmesi olduğu için (31), hem AKG hem de PPG hedeflenmelidir. Hazır karışım insülin analoglarıyla, hem PPG hem AKG aynı enjeksiyonla karşılanabilir. Bir hazır karışım preparatı günde bir veya iki kere uygulanabilir ve bazen de OAD tedavisiyle birlikte kullanılabilir.

### **Vaka 2: Hasta hazır karışım insülin analogu ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir; hem AKG hem PPG takip edilmiştir.**

RP, 57 yaşında kadın hasta. VKİ= 33.2 dir ve 9 yıl önce Tip 2 diyabet teşhisi konmuştur. Kan glukozunun kontrol altına alınamamasının yanı sıra retinopati ve nefropati gibi diyabetle ilişkili komplikasyonların gelişmesi nedeniyle başvurmuştur. RP bir kaç haftadır artan poliüri ve polidipsiden yakınmaktadır. Evde rasgele ölçülmüş kan glukoz düzeyleri 347 ile 514 mg/dL aralığında değişmektedir. Şiddetli osteoporozu da olduğundan, fiziksel aktivitesi kısıtlıdır. Yakın zamanda bir beslenme uzmanına danışmıştır ve makul bir diyet rejimi uygulamaktadır. İlk

görüldüğünde, hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar günde dört kere lisinopril 5 mg ve günde iki kere glipizid 10 mg. den oluşmaktadır. Daha önceden metformin kullanırken gelişen gastrointestinal yan etkiler nedeniyle, metformin kullanmayı kesmiştir. Hastanın en son A1C değeri % 11.5 tür. (normal sınırları % 4.3 - % 5.8) Altı ay önceki A1C değeri ise % 7.8 dir. Serumda yapılan kimyasal test sonuçları, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının normal olduğunu göstermiştir.

RP ye hazır karışım insülin analogu başlanmıştır; kahvaltıdan 15 dakika 10 ünite, akşam yemeğinden önce 10 ünite şeklinde kullanmak üzere verilmiştir. Bu hazır karışım insülin analogunun formülasyonunda % 70 oranında orta etkili insülin aspart protamin bulunur ve bu bazal insülin ihtiyacını karşılar Ayrıca formülasyonunda % 30 oranında hızlı etkili insülin aspart bulunur ki; bu da prandiyal etki yapar. Hastanın kullanmakta olduğu glipizid kesilmiştir ve telefon görüşmesiyle insülin dozu sabahları 20 ünite, akşamları 22 ünite olacak şekilde titre edilmiştir. Hasta bir kaç hafta sonra, Tablo 2 de gösterilen kan glukoz düzeyi kayıtlarıyla birlikte muayenehaneye gelmiştir.

İki ay sonra tekrarlanan A1C değeri % 7.4 tür.

### Mesajlar

Bu hastada kendini şiddetli ve semptomatik hiperglisemiyle gösteren, uzun zamandır devam eden Tip 2 diyabet ve mikrovasküler komplikasyonlar mevcuttur. Kan glukozundaki yükselmenin şiddeti nedeniyle doktoru, günde iki kere kullanması için bir hazır karışım insülin analogu reçete etmiştir. Başlangıçta, hipoglisemiden kaçınmak için ampirik olarak düşük doz seçilmiştir; daha sonra telefon teması ve klinik ziyaretler yoluyla, etkili bir şekilde doz titre edilmiştir.

Geriye dönük olarak düşünüldüğünde; bu hastada insüline daha erken başlanmış olsaydı; diyabetle ilişkili komplikasyonlar önlenebilir veya geciktirilebilirdi. A1C değerinin % 7.0 nin altına düşürülebilmesi için, ilave doz titrasyonuna ihtiyaç duyulacaktır. Hastanın makul bir diyet rejimini sürdürmesi ve öğün atlamaması öğütlenmelidir; çünkü insülin rejiminin bazal veya prandiyal bileşeni uygulandıktan bir kaç saat sonra hipoglisemiye yol açabilir.

### **Vaka 3: Hasta OAD ilaçlarla advers olaylar yaşadığı için; bir hazır karışım insülin analoguna geçirilmiştir.**

LJ, 66 yaşında kadın hasta. VKİ: 27.0 dir ve 7-yıllık Tip 2 diyabet öyküsü vardır. En son A1C değeri % 9.9 olduğu için; günde iki kere 500 mg metforminin yanı sıra tedaviye günde iki kere gliburid ilave edilmiştir. Bir aylık tedaviden sonra, metformine bağlı gastrointestinal yan etkiler görüldüğünden tedavisi değiştirilmiştir. LJ'nin belli bir yeme planı uyguladığı ve yemek yeme zamanının ve yemek miktarının oldukça düzenli olduğu tespit edilmiştir. LJ'nin günlük aktiviteleri çok değişken değildir. Kan glukozunu günde 2-3 kere ölçmektedir ve açlık kan glukoz düzeyleri ortalama 127 mg/dL, yemek öncesi düzeyleri ortalama 143 mg/dL, ve yemek sonrası düzeyleri ortalama 215 mg/dL.seviyesindedir. Bu hastayla tedavi seçenekleri tartışılırken; hasta günde iki kere hazır karışım insülin analogunu (% 75 insülin lispro protamin süspansiyonu ve % 25 insülin lispro) denemek istemiştir ve OAD ilaçlarını kesmeye karar vermiştir. 4 haftadan sonra dozlar kahvaltıdan ve akşam yemeğinden 15 dakika önce 20 şer ünite

olacak şekilde stabil hale gelmiştir. Bu rejimin sürdürüldüğü 3 aydan sonra, hastanın ortalama AKG düzeyi 125 mg/dL, ortalama PPG düzeyi 180 mg/dL olarak tespit edilmiş ve A1C değeri % 7.5 a inmiştir.

### Mesajlar

Rutin bir yaşam stili olan hastalarda hazır karışım insülinler, uygun ve maliyet-etki açısından da elverişli bir seçenek olabilirler. Bir kalemle kullanılan hazır karışım preparatının maliyeti; iki ayrı insülin preparatı kullanılarak bunları bir şırınga içinde karıştırmanın maliyetiyle kıyaslanabilir düzeydedir. A1C değeri ikinci bir 3 aylık tedavi dönemi sonunda kontrol edilmelidir. 6 aydan sonra A1C düzeyi < % 7 olmaz ise; daha intensif bir tedavi rejimine ihtiyaç duyulabilir.

## **II. Uzun etkili bir insülin analogunun başlangıçta kullanılması**

İnsülin tedavisine başlamanın diğer bir yaygın yolu; verilmekte olan OAD tedavisine, gece yatmadan önce uzun etkili bir insülin analogunun, genellikle günde 30 üniteden düşük miktarda olacak şekilde; ilave edilmesi şeklindedir. (38). NPH tedavisiyle oluşan noktürnal hipoglisemi probleminin üstesinden gelmek için; onun yerine uzun etkili bir insülin analogu kullanılabilir; çünkü analogun NPH 'a kıyasla farmakokinetik profilinde pik gelişmesi yoktur. (39,40). Endojen insülin eksikliğine bağlı olarak, kişisel doz ihtiyacı büyük farklılıklar gösterebileceğinden; dozun tedavi hedeflerine göre, genellikle AKG seviyesi 90-130 mg/dL arasında olacak şekilde; ayarlanması gerekir. (36). Bu tip bazal rejimler posprandiyal glukoz yükselmelerini karşılayamayacağı için; (Şekil 3) OAD ilaçların sürdürülmesine veya bir prandiyal insülin analogunun ilave edilmesine ihtiyaç duyulabilir.

### **Vaka 4: Maksimum dozda OAD kullanırken, A1C düzeyi yüksek olan ve nöropatisi bulunan hasta, uzun etkili bir insülin analoguyla başarıyla tedavi edilmiştir.**

JT 53 yaşında, erkek hasta. 3 yıllık Tip 2 diyabet öyküsü vardır. VKİ: 30. dur. Günde iki kere 1000 mg metformin, günde iki kere 10 mg gliburid ve günde iki kere 4 mg. rosiglitazondan oluşan OAD tedavisinde, maksimum dozları kullanırken ölçülen A1C düzeyi % 8 dir. JT yakında yapılan göz muayenesinde erken retinopati görüldüğü için; çok endişeli duymaktadır. İş nedeniyle çok sık seyahat ettiğinden yemek zamanları, egzersiz ve kan glukoz takibi çok düzensizdir. Glukometresinin belleğine bakıldığında geçen ay boyunca kan glukozunu sadece 7 kere ölçtüğü ortaya çıkmıştır. JT, kan glukoz düzeylerini kontrol altına almak için ne gerekiyorsa yapacağını söylemektedir. Kendisine tedavi seçenekleri açıklandıktan sonra ilaçları değiştirilmiştir. Geceleri uzun etkili bir insülin analogu, gündüz ise OAD ilaçlarını kullanacaktır. Daha düzenli bir yemek planı ve egzersiz rejimi tasarlanmıştır. Hedef hastanın AKG nu130 mg/dl nin altına ,PPG düzeyini 180 mg/dL. nin altına indirmektir.

Bu yeni rejimin uygulandığı 1 aydan sonra (metformin 1000 mg günde iki kere, rosiglitazon 4 mg günde iki kere ve insülin glargin 10 ünite gece yatmadan önce ) hastanın kan glukoz düzeyleri hedeflenen sınırlar içine inmiştir; çoğu zaman ortalama AKG değeri 120 mg/dl ve PPG değeri <180 mg/dL den düşük olmuştur. Bu rejimle geçen 3 aydan sonra hastanın A1C düzeyi % 6.8 dir. Hastanın kan glukoz düzeylerini takip etmeyi sürdürmesi gerekecektir; çünkü zaman içinde PPG unu kontrol altında tutabilmek için, en sonunda bir hızlı etkili insülin analoguna ihtiyaç duyulabilir.

### Mesajlar

Düzensiz yaşam stili ve ön görülemeyen aktiviteleri olan hastalarda uzun etkili bir insülin analogunun hipoglisemiye yol açma ihtimali ; NPH gibi bir orta etkili insüline nispeten çok daha düşüktür. AKG unun genel olarak A1C ye katkısının sadece % 50 olduğu düşünülürse, JT de OAD tedavisi optimal PPG kontrolünü sağlayamazsa; eninde sonunda her yemekten sonra bir hızlı etkili insüline analoguna veya günde iki kere karışım şeklindeki bir insülin analoguna ihtiyaç duyacaktır.

### **Vaka 5: Hasta uzun etkili bir insülin analogu ile başarıyla tedavi olmaktadır; ancak prandiyal kontrol için bir OAD ye ihtiyacı vardır.**

CZ aşırı kilolu (VKİ: 46) 56 yaşında bir kadın hastadır. 6 yıllık Tip 2 diyabet öyküsü vardır ve insülin direnci mevcuttur. En son AKG düzeyi 161 mg/dL ve A1C düzeyi % 9.6 dir; ikisi de oldukça yüksektir. Halen günde iki kere 10 mg gliburid ve 1000 mg metforminden oluşan bir kombinasyon kullanmaktadır; yanı sıra hiperkolesterolemi ve hipertansiyon için de ilaç kullanmaktadır. Hipergliseminin seviyesi dikkate alınarak kendisine gece yatmadan önce uzun etkili bir insülin analogu reçete edilmiştir ve OAD rejimi kesilmiştir. Diyetinde de porsiyonların azaltılması ve gıda seçimlerinin iyileştirilmesi suretiyle değişiklikler yapılmıştır. 2 hafta sonra AKG düzeyleri kararlı bir şekilde hedeflenen sınırlar içinde kalmıştır.( $< 130$  mg/dL). Bir ay sonra diyabet eğitimi sınıfındayken CZ'nin tatlandırılmış soda içtikten sonra postprandiyal kan glukoz düzeyi ölçülmüştür. Ölçülen değer 327 mg/dL olması onu şoke etmiştir; çünkü açlıkta ölçmeye alışık olduğu değerler; hep 130 mg/dl. den düşüktür. CZ, gıda seçimiyle ve porsiyonlarla ilgili daha fazla bilgi edinerek; post prandiyal glukoz takibine başlamıştır. Seçtiği gıdalar kılavuzdakilere uygun olsa bile ; postprandiyal ölçümler normal sınırları aştığından; kendisine glitinid tedavisi başlatılmıştır. (kahvaltıda ve akşam yemeğinde 4 mg repaglinid) 3 ay sonra AKG düzeyi 100-114 mg/dL aralığında; PPG düzeyi ise 141-157 mg/dL, aralığında ve A1C düzeyi % 7.2 dir. İnsülin tedavisine başlandığında eğer gliburid kesilmeseydi; repaglinid ile tedaviye gerek duyulmayabilirdi.

### Mesajlar

İnsülin direnci olan bu hastada insüline başlanırken, kendi kendine diyabet yönetimiyle ilgili eğitiminin yanı sıra ece yatarken kullanılacak uzun etkili bir insülin analogu tedavisinin birleştirilmesi çok uygun olmuştur. Bu vaka aynı zamanda postprandiyal glukoz takibinin ne kadar önemli olduğunu da göstermektedir. Hastaların tedavilerinde ilave değişiklikler yapmaya ikna olmaları için; genellikle yükselmiş postprandiyal glukoz seviyelerini bizzat görmeleri gerekmektedir. Bu vakada dikkatlice seçilmiş gıdalar ve yemek porsiyonları olmasına rağmen PPG kontrolünün sağlanabilmesi için, postprandiyal hipergliseminin tedavi edilmesi gerekmiştir. Bu hasta ilave enjeksiyonlar yapmaktansa; prandiyal bir sekretegog kullanmaya başlamayı tercih etmiştir.

### **III. Bazal-Bolus Tedavisi**

Bazal-bolus insülin rejimleri günlük multipl enjeksiyonlardan oluşur veya bir insülin pompası kullanılır. Bazal-bolus tedavisi, bazal ve postprandiyal insülin salgılanmasını taklit etmeye çalışır. (Şekil 4) Günümüzde doktorlar ve sağlık çalışanları bu rejimi ileri derecede  $\beta$ -hücresi eksikliğinin ve komplikasyonların mevcut olduğu Tip 2 diyabetli hastalarda, kan glukozunu agresif bir şekilde kontrol altına almak amacıyla kullanmaktadırlar. Bazal-bolus tedavisinin

başarıyla kullanılabilmesi için çok yönlü hasta eğitimine ihtiyaç vardır. Hastaların karbohidratları doğru saymayı ve insülinin dozunu ayarlarken düzeltme faktörünün nasıl kullanılacağını öğrenmesi gerekir.

Bu multipl enjeksiyon rejiminde tipik olarak her yemekten önce hızlı etkili bir insülin analogu ve gece yatmadan önce de uzun etkili bir insülin analogu kullanılır. (Şekil 4). Bu sayede hastalar yemeklere göre enjeksiyonlarının zamanını koordine edebilirler; bu da hastalara hem yemek yeme zamanları hem de yaşam stili açısından daha fazla esneklik kazandırır. İntensif tedavi alan hastaların kan glukoz düzeylerini sıkça (sabah ve gece açken, ayrıca her yemekten 2 saat sonra) takip etmeleri ve ihtiyaç duyulan insülin dozu üstünde yemeğin; özellikle karbohidrat içeriğinin yapacağı etkiyi tespit etmeleri gerekir. Sürekli derialtı insülin infüzyonu tedavisine [(continuous subcutaneous insulin infusion (CSII))] uygun adaylarda ise, günlük multipl enjeksiyonlar yerine bir insülin pompası kullanılabilir.

**Vaka 6: Yoğun OAD ilaç tedavisine rağmen A1C düzeyi yüksek olan bir hasta, bazal isülin tedavisine gönülsüzce başlar; ancak en sonunda optimal glisemik kontrol elde edebilmek için bazal-bolus tedavisine ihtiyaç gösterir.**

SM, 60 yaşında kadın hasta. VKİ: 26.5.dir. 6 yıl önce Tip 2 diyabet tanısı almıştır. SM, sabah kalkınca, gece yatmadan önce ve her yemekten sonra evde ölçtüğü kan glukoz düzeylerinin yemeklerden önce 200 mg/dL,yemeklerden sonra 350 mg/dL düzeyinde seyrettiğini bildirmektedir. Hasta haftada 4 -5 gün, yürüyüş şeklinde rutin egzersiz yapmaktadır ve diyetine de makul şekilde uymaktadır. Boyu is 5'5"ve kilosu 159 pound olan hasta geceleri her iki ayağında da yanıcı tarzda ağrılar olduğundan şikayet etmektedir. Başvurduğunda kullanmakta olduğu ilaçlar, günde iki kere 10 mg gliburid ve 500 mg metformindir. Metforminin yüksek dozunun kendisinde ishale yol açtığını belirtmektedir. Geçmişte kendisine 30 mg pioglitazon verilmiştir; ancak ayaklarda görülen ödem nedeniyle kesilmiştir. A1C düzeyi yüksektir; % 9.3.

SM insüline başlamaya istekli değildir; ancak gece yatarken tek enjeksiyon şeklinde 10 ünite insülin glargin kullanmayı kabul etmiştir. İnsülinin dozu telefon temaslarıyla titre edilmiştir. Üç hafta sonra gece yatarken 30 ünite insülin glargin ile birlikte OAD ilaçlarını da kullanmaya devam ederken, takip ziyaretine gelmiştir. Açlık kan glukoz (AKG) değerleri 70 ile 100 mg/dL arasındadır; ancak postprandiyal glukoz düzeylerinin hepsi 250 mg/dL.nin üstündedir. Doktoru tedaviye günün en büyük öğünüyle birlikte 10 ünitelik tek enjeksiyon şeklinde, insülin aspart ilave etmeyi önermiştir. Doktorunun önerisini kabul eden hasta, daha sonra bütün yemeklerle birlikte insülin aspart enjekte ettiğinde kan glukozundaki yükselmelerin daha iyi kontrol altına alındığını keşfetmiştir.

Diyabet eğitimcisiyle de görüşen hasta, kalem şeklindeki enjeksiyon cihazının nasıl kullanılacağını da öğrenmiştir. Ayrıca yemeklerindeki karbohidrat içeriğini tahmin etmeyi öğrenerek; insülin aspart dozunu sadece yemekten önceki glukoz (düzeltme faktörü) seviyesine göre değil; aynı zamanda yemeğin karbohidrat içeriğine göre de ayarlamayı öğrenmiştir. İnsülin kalemını her yere yanında götüreren hasta, kendi kan glukozunu kontrol edebilme yeteneğinden çok memnundur ve günde 4 kere insülin enjekte etmekten şikayet etmemektedir. 3 aydan sonra ortalama AKG düzeyleri 113 mg/dL ve ortalama PPG düzeyleri 153 mg/dL. A1C düzeyi ise % 6.9a düşmüştür.

### Mesajlar

İntensif insülin tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda önce günde bir kez uzun etkili insülin analogu enjeksiyonuyla başlanıp; daha sonra yemek zamanlarında bir hızlı etkili insülin analogu eklenebilir. Bir diyabet bakım ekibinin varlığı ve kullanımı kolay bir insülin enjeksiyon cihazı ile enjeksiyon yapılması; bu hastanın mütipl enjeksiyonlara geçişini kolaylaştırmıştır. Aynı zamanda glisemik kontrolün iyileşmesi ve genel iyilik halinin kazanılması da, hastanın bu tedavi rejimini kabullenmesini ve sadık kalmasını kolaylaştırmıştır.

### **Vaka 7: Bazal bolus tedavisi kullanan hasta hipoglisemi şikayetiyle başvurur; diyet ve insülin dozunda yeniden ayarlama yapılması gerekir.**

DT 57 yaşında; 12 yıl önce Tip 2 diyabet teşhisi konmuş bir Afro Amerikan, erkek hastadır. İşi nedeniyle sık seyahat emektedir; yemekleri zamanında yemesi ve her yemekte yediği gıda miktarında ayarlamalar yapması zor olmaktadır. DT'nin en son A1C düzeyi % 9.0 dur. Halen kahvaltıdan önce 60 ünite ve ilave olarak akşam yemeğinden önce de 30 ünite 70/30 hazır karışım insan insülini kullanmaktadır. DT doktora öğleden sonraları gelişen hipoglisemi şikayetiyle başvurmuştur. Hastanın insülin rejimi, hem yemek zamanları, hem de yaşam stili açısından daha fazla esnekliğe izin veren; bazal –bolus tedavisine değiştirilmiştir.

Doktor hastasında tedaviye gece yatmadan önce 40 ünite uzun etkili insülin analogu ve yanı sıra tescilli diyetisyenin önerdiği gibi; başlangıçta bir yemekte yenilen her 15 gr. karbohidrat başına 1 ünite hızlı etkili insülin analogu kullanılmasıyla başlamıştır.

3 hafta sonraki ortalama kan glukoz değerleri aşağıdadır:

AKG:	123 mg/dL
Kahvaltıdan 2 st sonra :	155 mg/dL
Öğle yemeğinden önce:	103 mg/dL
Öğle yemeğinden 2 st sonra:	185 mg/dL
Akşam yemeğinden önce:	115 mg/dL
Akşam yemeğinden 2 st sonra:	169 mg/dL

İnsülin ile karbohidrat arasındaki oranın doğru olup olmadığını tespit etmek için; DT'ye PPG 2.st değerleriyle, yemekten önceki değerlerle arasında 30-40 mg/dl kadar değişiklik olması gerektiği belirtilmiştir.

Bir yemekten 2 saat sonraki hedef glukoz değeri 140 mg/dL olduğundan; DT kendisinin PPG 2.st değerlerinin hala yüksek olmasından endişe duymaktadır. Aile hekimiyle ve tescilli diyetisyenle temas kurduğunda; onlar her 12 gram karbohidrat başına 1 ünite hızlı etkili insülin analogu kullanmasını önermişlerdir. Hasta bu önerilere uyarak postprandiyal kan glukoz değerlerini 140 mg/dL. nin altına indirmeyi başarmıştır. 3 ay sonra ölçülen A1C düzeyi % 8.1 e düşmüştür. Bu hastanın hipoglisemiyle ilgili sorununun çözülmesinde, analogun hızlı etkisi ve kısa süren aktivitesinin yardımı olmuş olabilir.

### Mesajlar

Yemek zamanları ve yemek programları düzensiz olan hastalarda genellikle optimal glisemik kontrolün elde edilebilmesi için, bir bazal-bolus insülin rejimine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca



prandiyal dozların, yemeklerin karbohidrat içeriği hesaplanarak ve PPG düzeyleri izlenerek ayarlanması önem taşır. A1C düzeyinin  $< \% 7$  veya  $\leq \% 6.5$  seviyesine indirilmesi için de ilave ayarlamalar gerekli olabilir.

### **Vaka 8: Bazal-bolus tedavisi kullanan hastada CSII tedavisine başarılı geçiş.**

JD, 55 yaşında kadın hastadır. VKİ: 28.2 dir. 12 yıl önce Tip 2 diyabet teşhisi konmuş ve yaklaşık 5 yıldır insan insülini preparatları kullanmaktadır. JD'nin kan basıncı 140/85 dir ve nöropati belirtileri göstermektedir. Her ne kadar JD'nin A1C düzeyi  $\% 8.1$  a inmişse de; kendisi büyük glukoz yükselmeleri ve noktürnal hipoglisemi de yaşamaktadır. Bu sorunlar yoğun iş ve seyahat programları yüzünden yemek zamanlarının düzensiz olmasıyla ve bazal insülindeki küçük piklerle veya günün farklı zamanlarında değişen bazal insülin ihtiyacıyla ilişkili olabilir. JD'nin doktoru insülin pompası kullanan hastaların yaşam stillerinde daha fazla esneklik ve özgürlük kazandıklarını açıklamaktadır; ancak insülin pompası kullanacak hastaların günde en az 4 kere kan glukozunu ölçmeye ve devamlı olarak ölçümleri kaydetmeye istekli olmaları gerekmektedir. Hastaların ayrıca pompayı kullanacak teknik becerileri geliştirmesi ve yemeklerin karbohidrat içeriğine ve kan glukoz ölçümlerine dayanarak insülin dozunu ayarlayabilmesi zorunludur. JD, diyabet eğitimcisiyle birlikte çalışıp; pompa ile ilgili bazı eğitim öncesi toplantılara katıldıktan sonra, insülin pompasını denemeye karar vermiştir.

CSII kullanan hastalar genellikle daha az insüline ihtiyaç duydukları için; günlük multipl enjeksiyon tedavisinden CSII ne geçerken, verilen total insülin miktarı  $\% 25$  oranında azaltılır. Hızlı etkili bir insülin analogu yemeklerden hemen önce bolus dozunda kullanılır. Genellikle günlük CSII dozunun  $\% 50$  sini bazal doz oluşturduğu için; günlük bazal doz 24 e bölünerek saatteki miktar hesaplanır. Bolus dozları ,karbohidrat içeriğine göre ayarlama yapıldıktan sonra öğün sayısına bölünerek hesaplanır. Başlangıçta pompaya alışılması ve kan glukozunun takibiyle dozun hassas şekilde ayarlanmasıyla ilgili sorunlar yaşadıktan sonra, JD 8 aydan sonra kendini CSII tedavisiyle çok rahat hissetmeye başlamıştır. A1C düzeyi  $\% 7.0$  ye inmiş; glukoz yükselmeleri ve hipoglisemi atakları azalmıştır. JD bu düzelmeyi CSII rejimini sağladığı esneklik ve kolaylığa bağlamaktadır.

### **Mesajlar**

İnsülin pompası tedavisi Tip 2 diyabetliler için de uygulanabilir bir seçenektir. Zorlayıcı ve ön görülemez bir yaşam stili olan hastalarda CSII tedavisi, hem aktivite hem de yemek zamanları açısından daha fazla esneklik sunmaktadır. Her zaman dozla ilgili ayarlama yapma şansı vardır. Fiziksel olarak daha aktif olduğunda daha az insüline ihtiyaç duyulacağı için; bazal infüzyon oranı azaltılabilir.

### **Vaka 9: Hazır karışım analog kullanan hasta, bazal-bolus rejimine geçtikten sonra glisemik kontrolü iyileşmiştir.**

MS 65 yaşında, yeni emekli olmuş, bir iş adamıdır ve yaklaşık 10 yıl önce Tip 2 diyabet teşhisi konmuştur. Son iki yıldır insülin kullanmaktadır. Kontrol altında tutulmakta olan hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsü de mevcuttur. En son oftalmolog muayenesinde kendisinde non-proliferatif retinopatinin mevcut olduğu tespit edilmiştir.

Hazır karışım insülin analogu (%70 insülin aspart protamin ve % 30 insülin aspart) kullanmaktadır. Kahvaltıyla birlikte 47 ünite, akşam yemeğiyle birlikte 35 ünite uygulamaktadır. Karısı her muayeneye kendisiyle birlikte gelmektedir, ara ve ana öğünlerini de karısı hazırlamaktadır. Arkadaşlarıyla golf oynadığı günler dışında, her gün istikrarlı biçimde karbohidrat içeren makul bir diyet programına uymaktadır.

Geçen bir kaç hafta boyunca günlüğüne kaydettiği kan glukoz değerleri aşağıdadır:

	Kahvaltıdan önce	Öğle yemeğinden önce	Akşam yemeğinden önce	Gece yatarken	3 a.m
Cuma	180 mg/dl	60	215	150	47
Cts	125	85	191		
Pazar	203		225		
Pzt*	162		348		
Salı	226	92	185		
Çarş	170			82	
Perş	123				

Pazartesi günü\*:MS golf oynadı ve arkadaşlarıyla her zamankinden daha büyük bir öğle yemeği yedi. Akşam yemeğinden önceki glukozu karşılamak için fazladan NovoLog® Mix 70/30 almasına rağmen; gece yarısı hipoglisemi belirtileriyle uyandı ve meyve suyuyla birlikte bir şeyler atıştırdı.

Muayeneye geldiğinde A1C düzeyi % 7.9 du.

MS ve doktoru diyabetle ilişkili komplikasyonların ilerlemesini önlemek için, MS'nin glisemik kontrolünün sıkılaştırılmasına gerek olduğu konusunda anlaştılar. MS, öğle yemeğinden sonra hipoglisemi gelişmesinden ve başka zamanlarda da görülen hipoglisemi ataklarından şikayet etmekteydi. Glisemik kontrolünü kötüleştirmeyecekse; daha sık golf oynamayı istediğini de söyledi.

Doktoru onu bazal-bolus rejimine başlattı. En son kullandığı toplam insülin dozu günde 82 ünite idi. Doktoru her akşam 40 ünite glargin ve her yemekle birlikte 10-15 ünite insülin aspart kullanmasını istedi. Bu şekilde toplam insülin dozunun yarısı bazal insülin olarak, diğer yarısı yemeklerdeki karbohidrat içeriğine göre ayarlanabilecek şekilde prandiyal insülin olarak alınmış oldu.

### Mesajlar

Beta hücrelerindeki fonksiyon bozukluğunun ileri seviyede olduğu Tip 2 diyabetli hastalarda; bazal-bolus insülin rejimi, en fizyolojik insülin replasmanını sağlar. Bir bazal-bolus rejimi ile daha az hipoglisemi potansiyeliyle daha yoğun bir insülin tedavisi elde edilebilir. Hastaların çoğu her yemekle birlikte bir hızlı etkili analog kullanılmasından ve yemeğin büyüklüğüne ve yeme programındaki değişikliklere göre dozun ve zamanlamanın ayarlanabilmesi olanağından

Fayda sağlarlar. Uzun etkili analogun uygulanması için kalem şeklindeki cihazlar kullanılabilir ve bu cihazlar uygulama kolaylığı sağlar.

Kısa ve orta etkili insülinleri günde iki kez uygulamaya dayanan tedavi rejimlerindeki 2/3 ve 1/3 kuralının tersine; bazal-bolus tedavisinde 50/50 kuralı uygulanır; bu hastaların çoğunda total insülinin yarısına bazal, diğer yarısına ise yemeklere dağıtılmış şekilde prandiyal insülin olarak ihtiyaç duyulmaktadır.

## **İnsülin Tedavisine Başlarken Dikkate Alınması Gereken Noktalar**

### *I. İnsülin tedavisiyle ilgili endişelerin giderilmesi*

Kan glukozu ve A1C nin artışı devam ettiği için; insülin tedavisi giderek daha sık önerilmeye başlamıştır; ancak hastalar bir çok neden yüzünden bu tedaviye direnmektedirler (41). Sağlık çalışanları hastalarının duyduğu endişeleri anlayarak, onlara ihtiyaç duydukları bilgileri vermeli ve onların bilinçli şekilde karar vermelerine yardımcı olmalıdır. (41). Tablo 3 de, hastaların bu konuların üstesinden gelmelerine yardımcı olabilecek bazı yaygın stratejiler gösterilmektedir.

### *İnsülin tedavisinde takım yaklaşımının kullanılması*

Diyabet pek çok yüze sahip bir hastalık olduğu için; hastalığın idaresinde de genellikle bir çok disiplini kapsayan, bir takım yaklaşımı gösterilir. Ancak hastaların büyük çoğunluğunun tedavi edildiği birinci basamak sağlık hizmetindeki hekimler gerek zaman gerek kaynak açısından yetersizlik içinde olduklarından, hasta eğitimine yönelememektedirler. Bir diyabet eğitimcisi mevcut değilse; bu açık eczacı, diyetisyen veya hemşirelerin diyabet bakımı konusunda eğitilmesiyle giderilebilir.

Tedavi seçimi de dahil olmak üzere hastanın, hastalığındaki bakım ile ilgili bütün konulara gecikmeksizin en baştan itibaren dahil edilmesi gereklidir. Mümkün olduğunda; hemşire, diyetisyen, eczacı ve diyabet eğitimcilerinden oluşan diyabet takımıyla işbirliği; doktorun üstündeki yükü azaltacaktır. İnsülin tedavisiyle ilgili endişe uyandıran hususların çoğu, dikkatli takip ve uygun doz ayarlamalarıyla kontrol altına alınabilir.

Diyabetli hastalarla ilgilenen sağlık çalışanları birer öğretmen veya bakım uzmanı olmaktan öte; hastalara insülin tedavisinin karmaşıklığını anlamaları ve problemleri-çözmeleri konusunda yardımcı olacak birer koç rolü oynamak zorundadırlar. İnsülini uygulama ve dozunu ayarlama becerisini kazanmanın ötesinde; hastaların hipoglisemi belirtilerini de tanımaları gereklidir. Hastaların hipogliseminin önlenmesini ve tedavisi anlamaları, egzersizle ilgili kuralları ve alınacak önlemleri kavramaları, yemeklerin planlanmasını ve karbohidrat sayımını öğrenmeleri ve kilo kontrolünü bilmeleri gerekir. Seyahat sırasında, hastalık geçirirken ve stres altındayken doz ayarlanmasına gerek duyulabilir. İnsülin ile kilo artışı görülebilir; bunun nedeni illa ki insülinin anabolik olmasına bağlı değildir; glisemik kontrol iyileşeceğinden, daha az glukozüri ve aşırı insülin alımı söz konusu olacağından, kilo artabilir. Ayrıca hipoglisemiyi önlemek için atıştırılan gıdalar da fazladan kalori alınmasına neden olacağından; yemek programlarını yaparken bunların dikkate alınması gerekir. Hastaların bir diyetisyenle işbirliği içinde davranarak; metabolizmanın daha etkin çalışmasına veya atıştırmalara bağlı olarak kilo alımını minimumda tutmaya çalışması gerekir.

### *İnsülin enjeksiyon sistemlerindeki yenilikler*

İnsülinin bir şişe içinden şırınga aracılığıyla çekilerek kullanılması, hastaların insülin tedavisini kabul edip benimsemelerinin önündeki en büyük engellerden birini teşkil etmiştir. (42). Önceleri sadece şişe ve şırınga seçeneğine sahip olan hastaların, artık tekrar kullanılabilen (dayanıklı) veya önceden doldurulmuş (disposabl) insülin kalemi, insülin jet enjektörleri, insülin dozlama cihazları veya vücut dışına 1 takılan insülin pompası gibi pek çok seçeneği vardır. İdeal bir insülin enjeksiyon sistemi hem doğru dozu verebilen, hem de hasta için kullanımını kolay ve rahat olan bir cihazdır. İdeal bir enjeksiyon sistemini seçerken dikkate alınacak diğer özellikler ; hastanın emniyeti, sosyal açıdan kabul edilebilirliği, keseye uygun bir maliyetinin olması ve çevreye zarar vermemesidir. Enjeksiyonla ilgili olarak algılanan ağrı ve diğer olumsuz düşünceler, daha ince ve küçük iğne uçlarının geliştirilmesi ve bunların insülin kalemleri ve dozlama cihazlarının içinde kullanılmaya başlanmasıyla, büyük ölçüde ortadan kalkmıştır. Basit bir çağrı cihazı boyutlarına indirilecek kadar geliştirilen insülin pompaları, multipl enjeksiyonlara gerek olmaksızın, insülin dozunun ihtiyaç duyulduğunda (bazal-bolus) verilmesini sağlamaktadır. Çok yaygın biçimde kullanılmamakla birlikte; jet enjektörler de iğne ucu kullanmak istemeyen hastalar için kullanıma sunulmuştur.

İnsülin kalemleri ve dozlama cihazlarının taşıdığı avantajlar; kolaylık, doğruluk, insülini güvenli şekilde verme yeteneği, dozlama tutarlılığının artması ve yaşam kalitesi üstündeki yararlı etkilerdir. (43). Kalemlerin çoğunda kullanıcı istenen dozu basitçe çevirerek seçer; bazı kalemlerde doz seçimi üniteler arttıkça işitilebilen bir klik sesi eşliğinde yapılabilir ki; bu özellikle görme yeteneğinde veya el becerilerinde bozukluk olan hastalara çok yardımcı olabilir. İnsülinin şişe ve şırınga kullanılarak uygulanması sırasında, hem hastalar hem de sağlık çalışanları tarafından en çok şırınganın hazırlanması, şişeden insülinin çekilmesi, değişik insülinlerin karıştırılması ve enjeksiyon tekniğiyle ilişkili hatalar yapılmaktadır. (44). 40 yaşından ileri hastalarda niyet edilen dozun % 12 ile % 19 si oranında dozlama hatası yapılmaktadır. (43).

### **Özet ve Öneriler**

- Tip 2 Diyabetin kaçınılmaz sonuçlarından biri beta hücre yetersizliği olduğuna göre; OAD ilaçlarla tedavi hedeflerine ulaşılamayan hastalarda, insülin tedavisi başlatılmalıdır.
- Genel glisemik kontrol üstünde hem bazal, hem de postprandiyal glukoz yükselmelerinin eşit katkısı olduğundan; tedavi hedeflerine ulaşabilmesi için, AKG ve PPG düzeylerinin ikisinin de hedeflenmesi ve izlenmesi gerekir.
- Glisemik kontrol hedefleri ve insülin dozları kişiselleştirilmelidir. İnsülin dozlarının hesaplanmasına yarayan algoritmalar kılavuz olarak kullanılabilirse de; doktorların çoğu düşük dozla başlayıp, kan glukoz ölçümlerine ve yemeklerin karbohidrat içeriğine göre dozu 3-4 gün arayla ve tedavi hedeflerine ulaşana kadar titre etmektedir. Bu konularda dengeyi sağlamak hem bir ustalık hem de bilimsel yaklaşım ister; biraz deneme ve yanılma payı da saklıdır.

- İnsülin analogları ve hazır karışım insülin analogları, insan insülinine kıyasla daha çabuk emilir ve atılırlar. Bunların etkilerin başlangıcı ve süresi daha kolay kestirilebildiği için; yemek zamanları açısından daha fazla esneklik sağlarlar ve hipoglisemi riskini azaltırlar.
- İnsülin analogları veya hazır karışım insülin analogları arasında yapılacak seçim; hastanın kullanışlılık, esneklik, basitlik açısından neye ihtiyaç duyduğuna ve ayrıca OAD kullanımı, genel glisemik kontrol, ve komplikasyonlar da dahil olmak üzere hastalığın şiddeti gibi faktörlere bağlı olacaktır.
- Yemeklerle birlikte hızlı etkili analogun, bazal ihtiyaç için ise uzun etkili analogun kullanılmasına dayanan bazal-bolus tedavisi;  $\beta$ -hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu ileri derecede olan hastalarda daha etkilidir ve hastalara esnek bir yaşam stiline yanı sıra yoğun bir insülin rejimi sağlar.
- İnsülin rejimi, iyi glisemik kontrol sağlamalıdır; başka metabolik bozuklukları ve hipoglisemi riskini en aza indirmelidir. Rejimi takip etmek kolay olmalı, glukoz ölçümlerine ve yemekteki karbohidrat içeriğine dayanılarak, rejimde ayarlama yapılması mümkün olmalıdır.
- Flakon ve şırınga kullanılarak insülin uygulamasıyla ilişkili pek çok endişe, insülin kalemleri, dozlama cihazları ve pompalar sayesinde giderilmiştir. Her hastaya bu seçenekler sunulmalı ve açıklanmalıdır.
- Olanakların uygun olduğu yerlerde; hastanın bir diyabet ekibiyle birlikte çalışması ve kendi hastalığının yönetiminde aktif rol oynaması gerekir.

### Referanslar

1. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 289:76-79, 2003
2. Hogan P, Dall T, Nikolov P: Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 26:917-932, 2003
3. American Diabetes Association. National Diabetes Fact Sheet. ADA . 2003. 12-8-2003.
4. United States Department of Health and Human Services. Revised definition means millions more have prediabetes. HHS . 2004. 5-4-2004.
5. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR: Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 25:330-336, 2002
6. DeWitt DE, Hirsch IB: Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 289:2254-2264, 2003
7. American Diabetes Association: Postprandial blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 24:775-778, 2001
8. Gerich JE: Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 163:1306-1316, 2003
9. DECODE Study group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet* 354:617-621, 1999
10. Monnier L, Colette C, Rabasa-Lhoret R, Lapinski H, Caubel C, Avignon A, Boniface H: Morning hyperglycemic excursions: a constant failure in the metabolic control of non-insulin-using patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:737-741, 2002
11. Monnier L, Lapinski H, Colette C: Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 26:881-885, 2003
12. Lebovitz HE: Treating hyperglycemia in type 2 diabetes: new goals and strategies. *Cleve.Clin J Med* 69:809-820, 2002
13. Gerich JE: Redefining the clinical management of type 2 diabetes: matching therapy to pathophysiology. *Eur J Clin Invest* 32 Suppl 3:46-53, 2002

14. Kazlauskaitė R, Fogelfeld L: Insulin therapy in type 2 diabetes. *Dis Mon* 49:377-420, 2003
15. Riddle M: Introduction. *Am J Med* 108 Suppl 6A:1, 2000
16. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO: Glycemic Control From 1988 to 2000 Among U.S. Adults Diagnosed With Type 2 Diabetes: A preliminary report. *Diabetes Care* 27:17-20, 2004
17. Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, Gregg EW, Thompson TJ, Narayan KM: A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med* 136:565-574, 2002
18. Nathan DM: Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N.Engl J Med* 347:1342-1349, 2002
19. Sasali A, Leahy JL: Insulin therapy for type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 3:378-385, 2003
20. Marre M: Before oral agents fail: the case for starting insulin early. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 Suppl 3:S25-S30, 2002
21. Rosenstock J: Basal insulin supplementation in type 2 diabetes; refining the tactics. *Am J Med* 116 Suppl 3A:10-16, 2004
22. Scott CL: Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 92:35i-42i, 2003
23. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 329:977-986, 1993
24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998
25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000
26. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 27 Suppl 1:S15-S35, 2004
27. American Association of Clinical Endocrinologists: Medical Guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management-2002 update. *Endocr Pract* 8 Suppl 1:40-83, 2002

28. Chan JL, Abrahamson MJ: Pharmacological management of type 2 diabetes mellitus: rationale for rational use of insulin. *Mayo Clin Proc* 78:459-467, 2003
29. Riddle MC: The underuse of insulin therapy in North America. *Diabetes Metab Res Rev* 18 Suppl 3:S42-S49, 2002
30. Rolla, A. R. Insulin analog mixes in the management of type 2 diabetes. *Pract Diabetol* 21, 1-7. 2004.
31. Cryer PE, Davis SN, Shamon H: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26:1902-1912, 2003
32. Heller S: Reducing hypoglycaemia with insulin analogues. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 Suppl 3:S31-S36, 2002
33. Bergenstal RM, Kendall DM, Franz MJ, Rubenstein AH: Management of type 2 diabetes: a systematic approach to meeting standards of care. II: Oral agents, insulin and management of complications. In *Endocrinology*. Fourth ed. DeGroot LJ, Jameson JL, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 2001, p. 821-835
34. DeWitt DE, Dugdale DC: Using new insulin strategies in the outpatient treatment of diabetes: clinical applications. *JAMA* 289:2265-2269, 2003
35. Herbst, K. L and Hirsch, I. B. Insulin strategies for primary care providers. *Clin Diabetes* 20, 11-17. 2004.
36. Mudaliar S, Edelman SV: Insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:935-982, 2001
37. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL: Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 157:545-552, 1997
38. White J.R, Campbell RK: Pharmacologic therapies for glucose management. In *Diabetes management therapies*. Franz M.J, Ed. Chicago, American Association of Diabetes Educators, 2003, p. 95-154
39. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J: The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:3080-3086, 2003
40. Riddle MC: Timely initiation of basal insulin. *Am J Med* 116 Suppl 3A:3S-9S, 2004
41. Funnell, M. M, Kruger, D. F, and Spencer, M. Self-management support for insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Educat* 30, 274-280. 2004.
42. Korytkowski M: When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 26 Suppl 3:S18-S24, 2002



43. Ratner, R. E. Insulin-delivery systems and the management of diabetes. *Pract Diabetol* 23, 14-24. 2004.
44. Kreinhofer M, Aufseesser-Stein M, Assal JP: Insulin injections: mistakes and errors made by patients and/or health care providers. *Diabetes Res Clin Pract* 4 Suppl 1:35-40, 1988
45. Skyler JS: Insulin Treatment. Lebovitz HE, Ed. American Diabetes Association, 1998, p. 186-203
46. Eli Lilly and Company, Indianapolis IN. Humalog Mix 75/25 (75% insulin lispro protamine suspension and 25% insulin lispro [rDNA origin] injection) Prescribing Information. 5-1-2002.
47. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A, Henry RR: Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 22:1501-1506, 1999
48. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordoni C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49:2142-2148, 2000
49. Aventis Pharmaceuticals, Inc Kansas City. Lantus (insulin glargine [rDNA origin] injection) Prescribing Information. 1-1-2003.
50. Novo Nordisk Pharmaceuticals, Inc Princeton NJ. NovoLog Mix 70/30 (70% insulin aspart protamine suspension and 30% insulin aspart [rDNA origin] injection) Prescribing Information. 11-1-2002.

**Tablo 1. İnsülin Analoglarının ve Hazır karışım İnsülin Analoglarının Farmakodinamik Özellikleri**

Formülasyon	Etkisinin başlangıç süresi (saat)	Etkisinin pik yapmasına kadar geçen süre (saat)	Etki süresi (saat)
<b>Hızlı-Etkili Analoglar</b>			
İnsülin lispro (Humalog)	0.25-0.5 <sup>1</sup>	0.8-4.3 <sup>2</sup>	4-6 <sup>1</sup>
İnsülin aspart (NovoLog)	<0.5 <sup>3</sup>	1-3	3-5
İnsülin glulisin (Apidra)			
<b>Uzun-Etkili Analoglar</b>			
İnsülin glargin (Lantus)	1 <sup>4</sup>	none <sup>5</sup>	10.8-24 <sup>5</sup>
<b>Hazır karışım İnsülin Analogları</b>			
Humalog Mix 75/25	<0.5 <sup>2</sup>	1-6.5 <sup>2</sup>	~ 22 <sup>2</sup>
NovoLog Mix 70/30	<0.5 <sup>6</sup>	1-4 <sup>6</sup>	≤ 24 <sup>6</sup>

**Kişiler arasında, etkisinin başlangıç süresi, etkisinin pik yapmasına kadar geçen süre, etkisi süresi arasında geniş varyasyonlar olabilir.**

<sup>1</sup> (45)

<sup>2</sup> (46).

<sup>3</sup> (47)

<sup>4</sup> (48)

<sup>5</sup> (49)

<sup>6</sup> (50)

**Tablo 2 Vaka 2 deki Hastanın Glukoz Düzeyleri \***

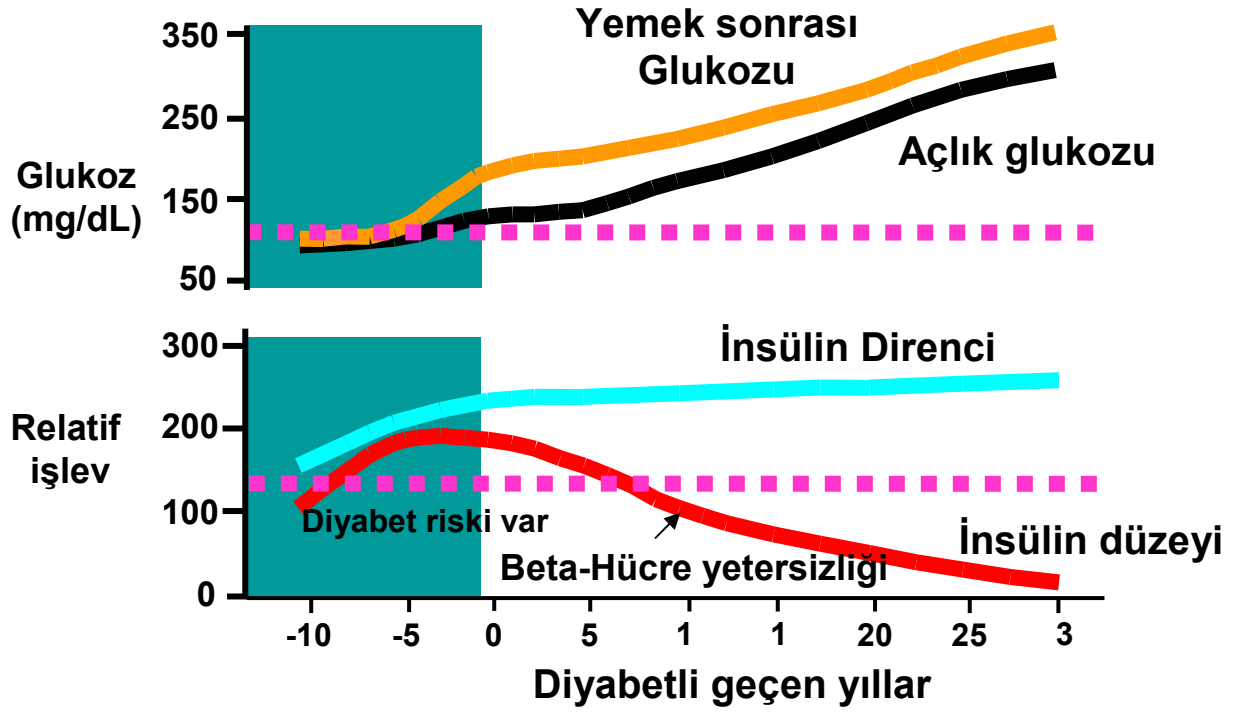
	<b>Kahvaltıdan Önce</b>	<b>Öğle yemeğinden önce</b>	<b>Akşam yemeğinden önce</b>	<b>Gece yatarken</b>
<b>Paz</b>	<b>213</b>	<b>147</b>	<b>166</b>	<b>193</b>
<b>Pzt.</b>	<b>146</b>	<b>108</b>	<b>115</b>	<b>84</b>
<b>Salı</b>	<b>260</b>	<b>129</b>	<b>--</b>	<b>98</b>
<b>Çarş.</b>	<b>130</b>	<b>70</b>	<b>--</b>	<b>129</b>

\* Glukoz düzeyleri her yemekten önce ve gece yatmadan önce kontrol edilmiştir.

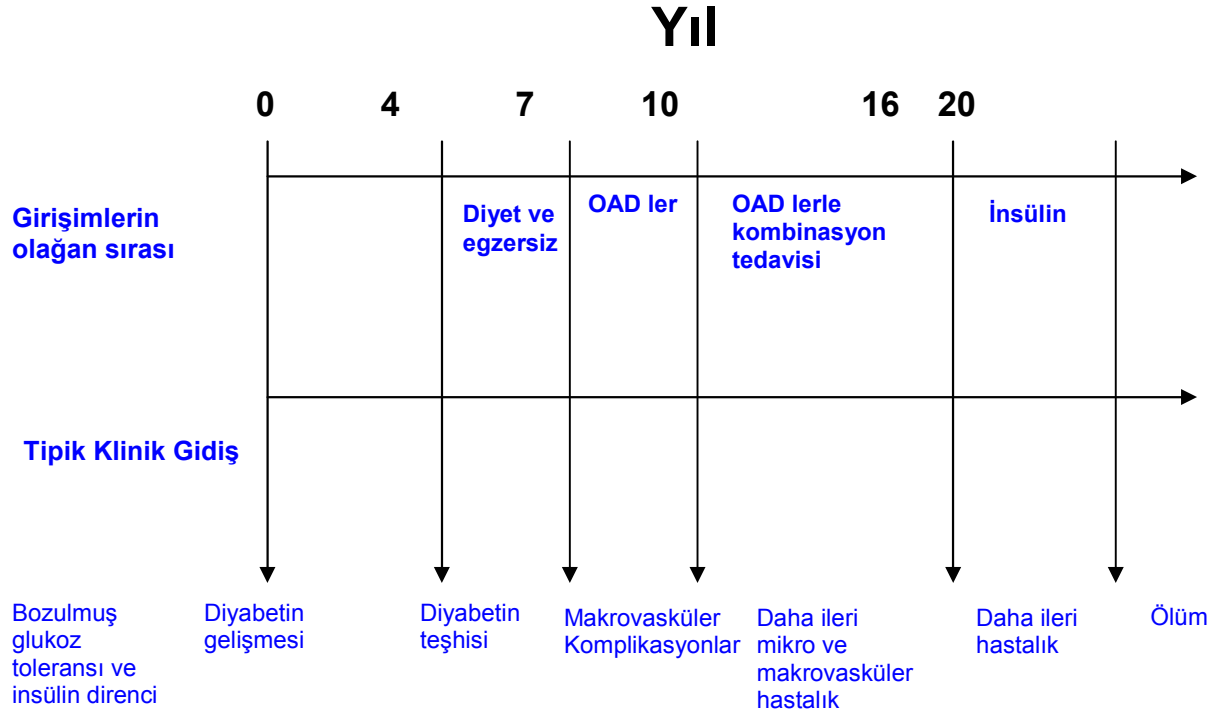
**Tablo 3** İnsülin tedavisine başlayan hastalardaki yaygın endişeler

<b>Endişe</b>	<b>Çözümü</b>
Başlangıçtaki endişe	İnsülinin, diyabetin tedavisinde oynadığı rolle ilgili daha fazla eğitim ve destek veriniz.
Kendini “kusurlu” hissetme	Diyabetin ilerleyici bir hastalık olduğunu ve $\beta$ -hücre yetersizliğini açıklayınız.
Hipoglisemi	Belirtileri ve bulgularının yanı sıra önlenmesi ve tedavisi konusunda da eğitim veriniz.
Enjeksiyon fobisi	Tuzlu suyla kendi kendine enjeksiyon yapmasını öğretiniz. İğne uçları gizli olan cihazlar da dahil; bütün enjeksiyon sistemleriyle ilgili bilgi veriniz ve çok ince iğne uçlarının mevcut olduğunu belirtiniz.
Kilo alımı	Metabolik kontrolün iyileşmesini ve etkinleşmesini açıklayınız. Diyet ve fiziksel aktiviteyi ayarlayınız. Ata öğünleri (snack) dikkatle bir şekilde planlayarak, yemek planıyla bütünleştiriniz.
Yaşam stiliyle ilgili faktörler	Dikkatli ve nazik biçimde dozlamaya izin veren, esnek insülin rejimlerini ve cihazları açıklayınız. İnsülin uygulamalarının yaşam stilini daha esnek hale getirebileceğini; çünkü dozların değişen aktivitelere ve yemek planlarına uygun şekilde ayarlanabileceğini belirtiniz.
Destek yoksunluğu	Diyabet bakım ekibinin rolünü açıklayınız ve aile ile arkadaşların da eğitilmesinin önemini belirtiniz.
İnsülinle ilgili yanlış bilgiler	İlk teşhis konduğunda, tedavi seçeneklerini ve hastalığın ilerleyici tabiatını açıklayınız. Yanlış adlandırmaları silmek için kanıta dayalı literatür kullanınız.
Komplikasyonların önlenmesi	İnsülinin ilerideki mikrovasküler ve belki de makrovasküler komplikasyonları nasıl azaltılabileceğini açıklayınız.

Şekil 1 Tip 2 Diyabetin İlerlemesi

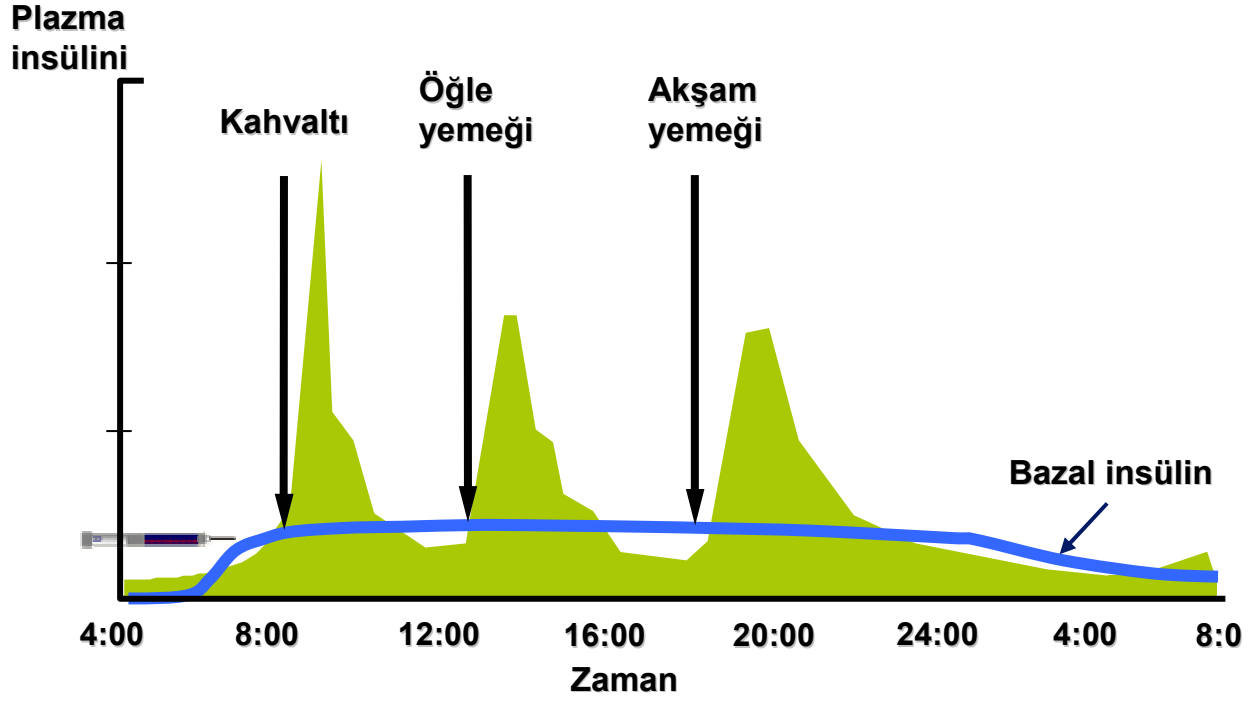


Şekil 2 Tip 2 Diyabetin Tedavisi

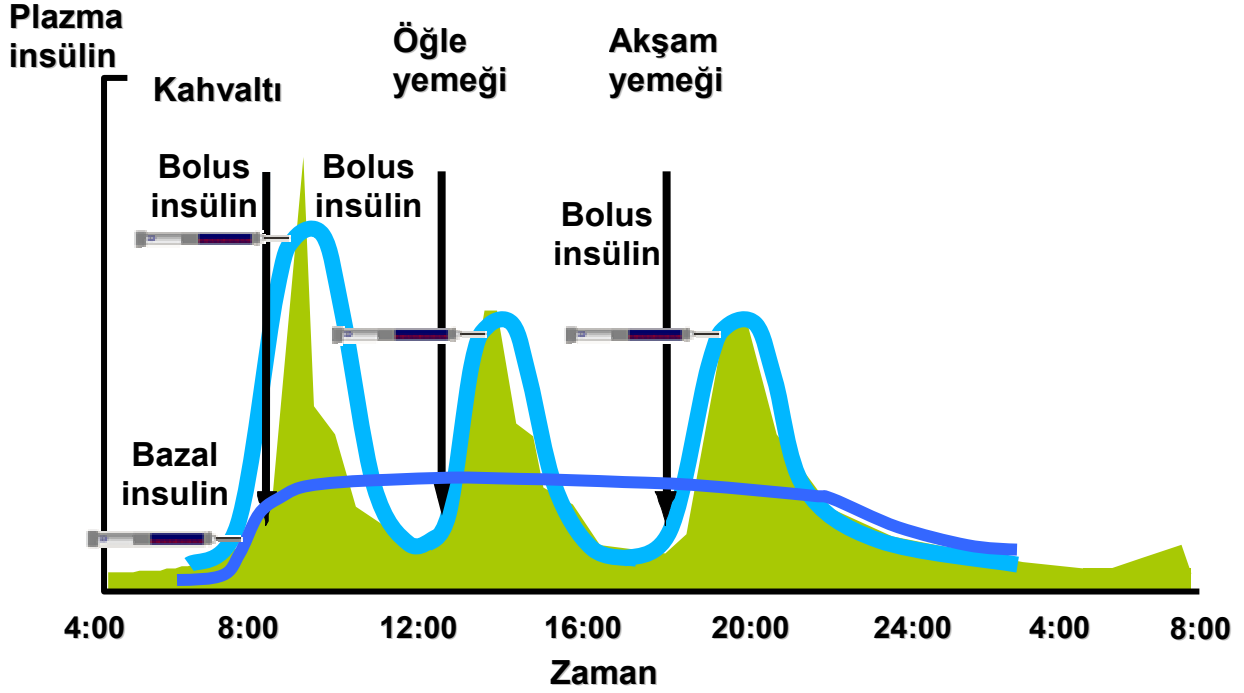


Adapte edildiği kaynak: Nathan DM. New Engl J Med 2002;347:1342-1349

**Şekil 3** Bazal İnsülin Analoğuna ait; Zaman –Etki Eğrileri : Tek başına bazal tedaviyle postprandiyal glukoz yükselmeleri karşılanamaz.



Şekil 4 Hızlı etkili İnsülin Analoğuna ait; Zaman-Etki Eğrileri : Günlük multipl enjeksiyon tedavisiyle postprandiyal glukoz yükselmeleri karşılanabilir.



***Bu doküman Novo Nordisk'in katkısıyla Türkçeleştirilmiştir.***

