



Tip 2 diabetes mellitusta insülin tedavisi

Insulin treatment in type 2 diabetes mellitus

Hulusi Atmaca*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş 13 / 01 / 2011

Kabul 15 / 02 / 2011

*Yazışma Adresi:

Hulusi Atmaca

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı\ Samsun, Türkiye

E-posta: hatmaca@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Tip 2 Diyabet
İnsan insülinleri
Analog insülinler
Bazal insülin
Bolus insülin
Bifazik insülin

Keywords:

Type 2 Diabetes
Human insulins
Analoque insulins
Basal insulin
Bolus insulin
Biphasic insulin

ÖZET

İnsülin, tip 2 diyabetteki hiperglisemi tedavisinde mevcut tedaviler içerisinde en etkili olanıdır. Uygun şekilde kullanıldığında, artmış HbA1C'yi arzulanan hedefe düşürebilir. Tüm tip 1 diyabetiklere insülin tedavisi gerekli iken, tip 2 diyabetiklerde insülin tedavisinin nasıl olacağı veya ne zaman başlanacağı konusu o kadar açık değildir. Belirgin kilo kaybı, ciddi hiperglisemi veya ketosis durumlarında insülin hemen başlanmalıdır. Bu durumların dışında, insülin dışındaki tedavilerle veya bir veya daha fazla non-insülin ajanlarla glisemik hedeflere ulaşılamıyorsa insülin tedavisi eklenmelidir. Glukoz kontrolü sağlandıktan ve semptomlar düzeldikten sonra insülin tedavisi kesilebilir veya devam edilebilir. Burada kısaca tip 2 diyabette insülin tedavisi gözden geçirilecektir.

J. Exp. Clin. Med., 2012;29:S44-S48

ABSTRACT

Insulin is the most effective available medication for treating hyperglycemia in type 2 diabetes. If appropriately used, it can decrease any level of elevated HbA1C to, or close to, the desired goal. Whereas insulin therapy is required in all patients with type 1 diabetes, the decision of how and when to start insulin in type 2 diabetes is not as straightforward. Insulin usually should be started immediately in patients with marked weight loss, severe hyperglycemia, or ketosis. In the absence of these features, insulin should be added when glycemic goals are not met with one or more non-insulin agents, or when glycemic goals are unlikely to be achieved with non-insulin therapy. After the glucose is controlled and symptoms are relieved, it may be possible to withdraw the insulin or to be continued. Here, insulin therapy in patients with type 2 diabetes will be briefly reviewed.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S44-S48

İnsülinin 1920'li yılların başlarında izole edilerek klinik kullanıma sunulması, diabetes mellitus (DM) tedavisinde devrim olmuştur. Günümüzde tüm tip 1 DM'li hastalarda ve tip 2 DM'li hastaların çoğunda insülin tedavisi gerekmektedir (Skyeler, 2004). Komplikasyonların azaltılmasında glisemik kontrolün önemi tip 1 diyabette kanıtlanmıştır (DCCT Research Group, 1993; Nathan ve ark., 2005). Aynı şekilde, UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında da tip 2 diyabette sıkı glisemik kontrolle mikrovasküler komplikasyonlarda benzer azalma sağlandığı, uzun vadede de makrovasküler komplikasyonlarda azalma olduğu ortaya konmuştur (UKPDS Group, 1998). UKPDS sonuçları göz önüne alındığında, tip 2 diyabette normogliseminin sağlanması hedef olmalıdır.

Diyabet tedavisinde kullanılan insülin preparatları

İnsülin uzun yıllar boyunca antijenik özellikler içeren ve alerjik yan etkisi olabilen sığır ve domuz pankreasından elde edilmiştir. Günümüzde insülinler rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. Orijinal insan insülini ile aynı aminoasit zincirine sahip olduklarından "insan insülini" olarak adlandırılmaktadırlar (Skyeler, 2004). Bunlar kısa etkili (regüler insülin) ve orta etkili (NPH: nötral protamin Hagedron) insülinlerdir. Aminoasit zincirinde yapılan değişikliklerle değişik farmakolojik özelliklere sahip insülinler üretilmiştir. Etki süreleri ve etkilerinin başlama süresi insan insülinlerine göre farklılık gösteren bu insülinlere "analog insülinler" denir. Hızlı etkili insülin analogları lispro, aspart ve glulisindir. Uzun etkili insülin analogları ise glargin ve detemirindir (Skyeler, 2004; İmamoğlu ve Ersoy, 2009; McCulloch ve

Nathan, 2010). Ayrıca kısa veya hızlı etkili insülinlerin orta etkili insülinlerle oluşturulan hazır kombinasyonları (hazır karışım insülinler) da mevcuttur. Bunlar kısa etkili regüler insan insülini ve NPH karışımı, hızlı etkili lispro ve orta etkili nötral protamin lispro (NPL) karışımı ve hızlı etkili aspart ve orta etkili nötral protamin aspart (NPA) karışımıdır (İmamoglu ve Ersoy, 2009). Karışım insülinler hasta tarafından da hazırlanabilir. Ancak glargin ve detemir insülinleri hızlı etkili insülinlerle aynı şırıngada karıştırılmaz (McCulloch ve Nathan, 2010). Tablo 1’de ülkemizde mevcut olan insülinler ve özellikleri yer almaktadır.

İnsan insülinleri ile analog insülinlerin karşılaştırılması

İnsan insülinleri pik ve etki süreleri, bazal insülinemi ve öğün sonrası hiperinsülinemisi açısından fizyolojik insülin salınımını taklit etmekten uzaktırlar. Bu nedenle analog insülinler geliştirilmiştir. Hızlı etkili insülinlerin (lispro, aspart, glulisin) etkisi hemen ve hızlı başlar ve bu nedenle öğün öncesi yapıldıklarında öğün sonrası glikoz yükselişini önlemeye yeterli olabilirler. Glargin ve detemir insülin yapıldığında kanda pik etkiye yol açmadan daha uzun etki süreleri ile bazal insülinemi sağlarlar. Böylece hızlı etkili insülinlerin kısa etkili olarak bilinen regüler insüline göre etkileri daha erken başlar ve daha erken biter. Bu özellik geç postprandial dönemde hipoglisemi riskinin azalmasına yol açar. Uzun etkili analogların pik etkisinin olmaması bazal insülin olarak NPH’ya tercih edilmelerini sağlar. Çünkü pik etki artmış hipoglisemi riski ile beraberdir. Glargin ile detemir mukayese edildiğinde detemirin etki süresi glargine göre daha kısadır (nadiren 24 saate kadar uzayan) ve NPH kadar olmasa da pik etkisi vardır (McCulloch ve ark., 2011).

Tip 2 diyabette insülin kullanma gerekçesi

Sağlıklı bir bireyde insülin pulsatil olarak salgılanır. Pulsalar bazal ve öğünlere cevap olarak iki şekilde cereyan eder. Bazal insülin salınımı günlük insülin üretiminin yaklaşık %50’sini oluşturur. Geri kalan insülini prandial (öğünlerle stimüle olan) insülin oluşturur (McCulloch ve Nathan, 2010). Tip 2 diyabette her ne kadar insülin direnci önemli patojenik bir öge ise de insülin sekresyon defekti ilave olmadıkça kişide aşikar diyabet gelişmez. Yani tip 1 diyabet kadar olmasa da pankreas beta hücre defekti gelişir. Zamanla beta hücre fonksiyon bozukluğu progressif olarak ilerler ve tip 1 diyabete benzer şekilde insülin eksikliği ana defekti oluşturur. tip 1 diyabette farklı olarak bu progresyon çok tedricidir ve yıllar içinde gerçekleşir.

Özetle; tip 2 diyabet hastalarında insülinin hem salgılanması hem de etkisi bozulmuştur. İnsülin salgılanmasındaki bozukluklar en az üç şekilde kendini gösterir:

1. Glukoza körelmiş ya da kaybolmuş ilk faz insülin yanıtı; bu durumda insülin salgılanması gecikmiştir ve öğünle birlikte oluşan glikoz artışlarını zamanında düzeltemez.
2. Glukoza insülin yanıtında duyarlılığın azalmış olması; bu durumda hiperglisemi uygun bir insülin yanıtı oluşturmaz.
3. Toplam insülin salgılama kapasitesinin azalmış olması; daha uzun süreli ve bu nedenle daha ciddi tip 2 diyabette ilerleyici niteliktedir.

İnsülin salgılama cevabındaki bu bozukluk statik değil, dinamiktir; öyle ki kronik hipergliseminin kendisi insülin

salgılanmasındaki bozulmayı ağırlaştırabilir ve bu durum “glukoz toksisitesi” olarak bilinir. Bu nedenle, tip 2 diyabette glisemik kontrolün bu şekilde bozulmasıyla birlikte insülin salgılama yanıtı da bozulur. Ancak hipergliseminin düzeltilmesiyle pankreas beta hücresinin glukoz yanıtı bir miktar düzelir. Yani glukoz toksisitesinin geri dönüşümlü olması glukoz kontrolünün sürdürülmesini kolaylaştırır (Skyeler, 2004). Tip 2 diyabetteki diğer önemli bozukluk insülin direncidir. Bu da hastalarda kullanılması gereken toplam insülin dozunun artmasına neden olur. İnsülin salgılanmasındaki bozukluk gibi, insülin etkisindeki bu bozukluk da statik olmayıp dinamiktir. Kronik hiperglisemi insülin etkisindeki bozuklukları ağırlaştırabilir; bu da glukoz toksisitesinin diğer bir belirtisidir. Hiperglisemi düzeltildiğinde insülin direnci de bir miktar düzelir (Skyeler, 2004).

Tip 2 diyabetin patogenezi göz önüne alındığında, tedavinin değişmeyen öğeleri, sağlıklı beslenme, egzersiz ve kilo kaybı veya ideal kilonun sürdürülmesidir. Kontrendikasyon yoksa metformin ilk başlanması gereken ilaçtır. Yaşam tarzı değişikliği ile birlikte metformin etkisiz kalmaya başladığında ikinci bir oral ajan veya insülin eklenir. Hangi seçeneğin daha iyi olduğu konusunda bir fikir birliği olmamasına rağmen HbA1C’nin >%8,5 olduğu durumlarda tercih insülin denenebilir. Bu aşamada genellikle günde tek doz bazal insülin kafi gelirken, zamanla günde iki doz bazal insülin veya karışım insülin gerekli hale gelebilir. Bu şemanın yetersiz kaldığı durumlarda ise tip 1 diyabetteki gibi yoğun insülin tedavisi gündeme gelebilir. Yoğun insülin tedavisi, kompleks rejimlerin uygulandığı, günde bir veya iki kere orta etkili insülinin (NPH) veya uzun etkili insülinin (detemir, glargin) bazal olarak verildiği; buna ilaveten öğün sonrası glikoz artışlarını karşılamak amacıyla günde üç veya daha fazla sayıda kısa (regüler) veya hızlı etkili (lispro, aspart, glulisin) insülinlerin verildiği şemalardır. Başta bu rejimler Tip 1 DM için kullanılmaktayken günümüzde uygun tip 2 DM’li hastalarda da kullanılmaktadır (McCulloch ve Nathan, 2010).

Farklı insülinlerin kullanımı ile iki türlü etki hedeflenir. Orta etkili veya uzun etkili insülinler hepatik glukoz üretimini baskılayarak açlık kan şekeri kontrol etmeye çalışılır. Öğün öncesi bolus dozlarının uygulandığı kısa etkili veya hızlı etkili insülinler ise öğün sonrası glukoz yükselişini kontrol ederler. Karışım insülinlerle hem bazal hem öğün sonrası insülin ihtiyacı karşılanmaya çalışılır. Bifazik insülinler olarak da bilinirler. Bazen pik etkileri değişkenlik gösterebilir. Bu da glisemik kontrolü güçleştirebilir (McCulloch ve ark., 2011).

Tip 2 diyabette insülin tedavi şemaları

Tip 2 diyabet hastalarında önerilen kan glukozu hedefleri Tablo 2’de verilmiştir. Tedavi ile ilgili karar vermede hastaların diyabetin derecesine göre dört gruba ayrılması mümkündür (Skyeler, 2004).

Hafif tip 2 diyabet: Açlık kan şekeri <126 mg/dl olan kişilerdir. Nadiren insülin kullanılır (Skyeler, 2004). Böyle hastaların yaşam tarzı ile ilgili önerilere dikkat etmeleri koşulu ile oral anti diyabetik tedavi (metformin) ile genellikle sorun yaşamazlar.

Orta derecede tip 2 diyabet: Açlık kan şekeri 126-200 mg/dl arasında olanlardır (Skyeler, 2004). Oral tedavi ile glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda, oral tedaviye bazal insülin (NPH, detemir, glargin) eklenebilir (McCulloch

ve Nathan, 2010). Birlikte kullanılan metformin total insülin ihtiyacında azalma sağlar (Henry, 1993). Birçok çalışma insülin kombinasyonu ile gliseminin düzeldiğini ortaya koymuştur (Riddle ve ark., 2003; Hermansen ve ark., 2006; Philis-Tsimikas ve ark., 2006; Yki-Järvinen ve ark., 2006). Bu kişilerde endojen insülin öğün sonrası kan şekeri yükselmelerini kontrol edebileceğinden bazal insülin genellikle yeterli olur. Bazal insülin olarak NPH insülin gece tek doz olarak uzun zamandır kullanılmaktadır. Daha uzun etkili olan insülin analoglarından detemir (gece tek doz veya günde 2 kere) ve glargin (günde tek doz) orta etkili NPH (günde tek doz veya 2 kere) ile karşılaştırıldığında HbA1C'yi azaltmada benzer bulunmalarına rağmen, uzun etkili analoglarla hipogliseminin daha az gözlemlendiği ortaya çıkmıştır (Haak ve ark., 2005; Yki-Järvinen ve ark., 2006). Fakat bu ajanlar NPH insüline göre daha pahalıdır. Uzun etkisi ile ve pik etkisinin olmaması ile glargin insülin yoğun insülin rejimlerinde bazal insülin olarak da tercih edilmesine neden olur. Detemirin de kanda belirgin pik etkisinin olmamasına karşın etki süresi glargin göre daha kısadır. Oral antidiyabetiklere glargin veya detemirin kombine edildiği bir çalışmada HbA1C'yi düşürmede benzer bulunmalarına rağmen, detemir kullanan hastaların %55'inde günde 2 kere insülin gereksinimi olmuş fakat glargin için günde tek doz yeterli olmuştur (Rosenstock ve ark., 2008).

Tablo 1. Ülkemizde kullanılan insülinler ve özellikleri

İnsülin çeşitleri	Etkinin başlama süresi	Pik etki	Etki süresi*	Görünüm
Hızlı etkili analog				
Lispro, Aspart, Glulisin	5-15 dak	45-75 dak.	2-4 saat	Berrak
Kısa etkili insülin				
Regüler insülin	~30 dak	2-4 saat	5-8 saat	Berrak
Orta etkili insülin				
NPH	~2 saat	4-12 saat	18-28 saat	Bulanık
Uzun etkili insülin				
Glargin	~2 saat	Pik yok	20>24 saat	Berrak
Detemir	~2 saat	3-9 saat	6-24 saat*	Berrak
Karışım insan insülinleri				
NPH %70+Regüler %30	30 dak	1,5-12 saat	24 saat	Bulanık
Karışım insülin analogları				
Lispro protamin %75+Lispro %25	15-30 dak	2 saat	22 saat	Bulanık
Lispro protamin %50+Lispro %50	15-30 dak	2 saat	22 saat	Bulanık
Aspart protamin %70+aspart %30	10-20 dak	1-4 saat	24 saat	Bulanık

* Etki süresi doza bağlıdır, yüksek dozlarda (≥ 0.8 Ü/kg) etki süresi daha uzun ve daha az değişkendir (22-23 saat).

Tablo 2. Tip 2 diyabet hastalarında hedef plazma glukoz düzeyleri

	mg/dl	mmol/l
Açlık	70-100	3,9-5,6
Öğün sonrası	100-180	5,6-10,0
Yatmadan önce	100-140	5,6-7,8

Sonuç olarak insülin detemir ve glargin, NPH insüline göre semptomatik ve nokturnal hipoglisemi açısından daha avantajlıyken maliyet açısından daha pahalıdır. Tip 2 diyabet hastalarında oral antidiyabetiklere ilaveten NPH insülin veya detemir (gece yatmadan önce) veya glargin (sabah veya gece yatmadan önce) uygulanabilir. Eğer gece NPH alan hastada nokturnal hipoglisemi gelişirse gece NPH dozu azaltılır veya glargin insülin ile değiştirilir. NPH kullanan hastanın sabah açlık kan şekeri yüksek çıkarsa (somogy fenomeni değilse) NPH dozu artırılır veya daha geç saate kaydırılır (McCulloch ve ark., 2010).

Gereksinim duyulan bazal insülin dozu 0,3-0,4 Ü/kg/gün kadardır. Ancak 10 U şeklinde de başlanır, üç günlük ortalama sabah açlık kan şekeri >130 mg/dl ise, üç günde bir insülin dozu 2-4 Ü olarak artırılır ve hedef açlık glisemisi elde edilir (Nathan ve ark., 2006). Eğer açlık kan şekeri çok yüksek ise (>250 mg/dl) veya ciddi insülin direnci varsa başlangıç insülin dozu daha yüksek ve titrasyon daha agresif yapılabilir (Skyeler, 2004).

Ağır tip 2 diyabet: Açlık kan şekeri >200 mg/dl olan kişilerdir. Bu gruptaki hastaların çoğunda yoğun insülin tedavisi gerekli olur. Başlangıçta hakim olan insülin direncini ve glukoz toksisitesini kırmak için 0,5-1,2 Ü/kg/gün insülin gerekebilir. Sonraki dönemlerde daha düşük dozlarla, günde iki doz karışım insülin, bazal insülin ile ya da sadece oral hipoglisemik ilaçlarla kontrol sürdürülebilir (Skyeler, 2004). Bazı hastalarda günde 2 kere NPH veya detemir veya tek doz glargin yeterli olabilir (Taylor ve ark., 2000; Rosenstock ve ark., 2001; Rosenstock ve ark., 2008). Bifazik insülin olarak adlandırılan karışım insülinlerin sabah kahvaltından önce ve akşam yemeğinden önce yapıldığında teorik olarak günde 4 kere pik etkiye (sabah, öğle, akşam ve gece pikleri) neden olurlar. Bu sayede hem bazal insülin hem de öğünler sonrası insülin gereksinimi karşılanmış olur (McCulloch ve Nathan, 2010). Bu protokolün başarısız kaldığı bazı hastalarda günde 3 kere karışım insülin uygun seçenek olabilir (Clements ve ark., 2008). HbA1C'yi düşürmede hızlı etkili karışım insülinleri (aspart/protamin aspart ve lispro/protamin lispro) ile insan insülin karışımı (regüler+NPH) benzerdir. Ancak hızlı etkili karışımlar öğün sonrası glukozu azaltmada daha etkili, açlık glukozu azaltmada daha az etkili bulunmuştur (Qayyum ve ark., 2008). Diğer yandan hızlı etkili karışım insülinlerin hızlı etkili analoglar gibi öğünden hemen önce uygulanabilme avantajları vardır.

Çok ağır tip 2 diyabet: Açlık kan şekeri >250-300 mg/dl olan kişilerdir. Bu hastalarda öğünlere endojen insülin cevabı da yetersiz kalır. İnsülin eksikliği belirgin olduğundan tip 1 diyabet gibi tedavi edilirler (Skyeler, 2004).

Çoğu tip 2 diyabet hastasında oral tedaviye bazal insülin eklendiğinde glisemik kontrol açısından yeterli olabilir. Fakat ilerleyen dönemlerde pankreas beta hücre kaybına paralel olarak bu kombinasyon yeterli olmamaktadır. Bazı hastalarda öğünler öncesi kısa veya hızlı etkili insülin ilavesi gerekli olabilir (McCulloch ve Nathan, 2010).

Randomize-kontrollü çalışmaların analiz edildiği bir meta analizde, tip 2 diyabetli hastalarda öğün öncesi bolus olarak kullanıldıklarında, hızlı ve kısa etkili insülinler karşılaştırılmıştır. HbA1c'ye etkileri ve hipoglisemi sıklığı bakımından fark görülmemiş olmasına rağmen hızlı etkili insülinlerin yemeklerden hemen önce (regüler insülin yemekten 20-30 dakika önce yapılmalı) yapılabilme kolaylığının yaşam

kalitesi açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (Plank ve ark., 2005). Öğün öncesi bolus insülin eklenecekse 4-6 U ile başlanır, doz 3 günde bir hedef öğün sonrası glikoz düzeyini yakalayana kadar 2-3 U artırılır. Ya da tip 1 diyabette daha yaygın kullanıldığı gibi daha kompleks bir yöntem olan karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplanarak verilir (McCulloch ve Nathan, 2010).

Tip 1 diyabettekinden farklı olarak, tip 2 diyabette bolus insülin uygulaması farklılıklar gösterir. Örneğin tip 1 diyabette bazal insülin ile birlikte öğünlerle beraber uygulanmak üzere günde üç kere hızlı veya kısa etkili insülin uygulaması yapılır. tip 2 diyabette bazal insüline ilaveten hangi öğün sonrası kan şekeri hedefin üzerinde ise o öğünde bolus insülin yapılabilir. Bu şekilde bolus insülin bir ya da birkaç öğünde yapılabilir (İmamoğlu ve Ersoy, 2009). Yoğun insülin tedavisi ile daha iyi glisemik kontrol sağlanmasına rağmen, bu konu ile ilgili en önemli sorun kilo alımıdır. Ortalama kilo alımı 6-9 kg olabilmektedir (Henry ve ark., 1993).

Tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrol sağlandığında fizyopatolojik bozukluklar düzelir. Bu da kontrolü kolaylaştırır ve başlangıçta insülinle tedavi edilen hastaların oral hipoglisemik ajanlar ile, hatta sadece diyet ve egzersiz ile tedaviyi sürdürmelerine imkan verebilir (Skyeler, 2004). Çoğu tip 2 diyabet hastası diyet ve egzersiz programına uyarsa, insülinle kontrolde tutulabilir. Diyet ve egzersiz programına uyma insülinin etkisini artırır. Aksi halde hiperglisemi geliştikçe artırılacak insülin dozu ile bir kısır döngüye girilmiş olur. Bu nedenle her vizitte hastalar yaşam biçimi açısından kontrol edilmeli ve gerekli önlemler açısından motive edilmelidirler.

Tip 2 diyabet tedavisinde insülin dozunun hesaplanması

Tip 1 diyabetik hastaların ortalama günlük insülin ihtiyacı 0,5-1,0 U/kg, tip 2 diyabet hastalarında ise 0,2-2 U/kg'dır. İnsülin dozları belirlenirken hastanın beslenmesi, aktivite durumu, entelektüel düzeyi ve yandaş hastalıkları dikkate alınmalı ve tedavi kişiselleştirilmelidir. Günde tek doz bazal insülin planlanıyorsa hesaplanan toplam doz ile veya 10 U/gün olarak başlanır ve açlık kan şekeri göre hedef glisemiye ulaşana kadar doz yukarıda ayrıntıları belirtilen şekilde artırılır. Açlık kan şekeri hedefine ulaşıldıktan sonra öğün sonrası (yemekten 2 saat sonra) kan şekeri kontrol edilir. Hedef postprandial kan şekeri ulaşamamışsa karışım insüline geçilebilir veya kan şekerinin yüksek kaydedildiği öğün veya öğünlerin öncesine bolus insülin ilave edilir. Günde 2 doz bazal insülin verilecekse total dozun yarısı sabah diğer yarısı akşam verilebilir. Günde iki kere regüler/NPH karışım insülin verilecekse hesaplanan dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam verilebilir. Hızlı etkili karışım verilecekse aynı şekilde verilebilir veya hesaplanan dozun yarısı sabah, yarısı akşam olacak şekilde başlanır. Yoğun insülin tedavisinde hesaplanan toplam dozun yarısı bazal insülin yarısı da bolus insülin olarak eşit miktarda öğünlere bölünür. Eğer bazal insülin olarak NPH verilecekse hesaplanan toplam dozun 1/4'ü gece NPH olarak, her öğün öncesi de 1/4 bolus insülin verilir. Örneğin verilecek toplam doz 48 U ise; 24 U glargin veya detemir,

sabah, öğle ve akşam yemeklerinden önce 8'er U hızlı veya kısa etkili insülin başlanır. Bazal insülin NPH olarak verilecekse 12 U gece, her öğün öncesi 12 U kısa veya hızlı etkili insülin olarak başlanır. İnsan insülinleri (NPH, regüler veya karışımları) öğünlerden 20-30 dakika önce, hızlı analog insülinler veya karışımları öğünlerden hemen önce ve uzun etkili analoglar ise öğünle ilişkisiz olarak alınabilirler (Skyeler, 2004; İmamoğlu ve Ersoy, 2009; TEMD, 2010).

Başlangıç tedavisi olarak veya geçici süreli olarak insülin tedavisi

Nadiren başvuru olan bir yöntem olmasına rağmen tip 2 diyabet tanısı konduğunda 2-4 haftalık yoğun insülin tedavisi ile başlamanın uzun vadede iyi olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Yoğun insülin tedavisi sayesinde endojen insülin sekresyonunun ve insülin sensitivitesinin düzeldiği gözlenmiştir (Garvey ve ark., 1985; Ilkova ve ark., 1997; Ryan ve ark., 2004; Li ve ark., 2004). İnsülin tedavisi ile glukoz toksisitesi önlenerek beta hücre fonksiyonu iyileşir ve bazı hastalarda insülinin kesilmesine rağmen tek başına diyet ve egzersiz ile uzun süre normoglisemi sağlanabilir (McCulloch ve Nathan, 2010).

Ayrıca tip 2 diyabet hastalarında başlangıçta glisemik kontrol elde etmek, glukoz toksisitesinin üstesinden gelmek ve dekompanse olan hastaların yeniden regülasyonunu sağlamak üzere geçici olarak insülin tedavisinin kullanılması daha yaygın bir yaklaşımdır. Mevcut oral tedaviye insülin (bazal veya karışım) eklenerek veya metformin ile birlikte yoğun insülin tedavisi başlamak, araya giren hastalık veya stres nedeniyle dekompanse olan hastalarda veya var olan glukoz toksisitesini tedavi etmek açısından çok etkili bir yaklaşımdır (Skyeler, 2004).

Tanı anında veya takip sırasında, HbA1C >%10, açlık kan şekeri >250 mg/dl, rastgele kan glikozu >300 mg/dl, ketonüri ve istem dışı kilo kaybı varsa insülin başlanmalıdır (McCulloch ve Nathan, 2010).

Erişkin başlangıçlı tip 1 diyabet

Bazı erişkin hastalar tanı anında tip 2 DM oldukları düşünüldükleri halde bu hastalar erişkin başlangıçlı tip 1 DM olabilirler. Tip 1 DM'nin pik insidansı puberte dönemi olmasına rağmen vakaların yaklaşık %25'inde tip 1 DM 35 yaşından sonra başlar (Leslie ve Elliott, 1994). Herhangi bir yaşta bir hastada belirgin ve başka sebeplerle açıklanamayan kilo kaybı varsa (önceki kilosu ne olursa olsun), kısa süre içinde başlayan hiperglisemik semptomlar, ketonüri ve ilk prezentasyonun diyabetik ketoasidoz olması tip 1 diyabet tanısını destekler ve insülin başlanmasını gerektirir (McCulloch ve Nathan, 2010).

Bazı yetişkin başlangıçlı tip 1 diyabetli hastaların insülin gereksinimi yavaş gelişir ve tip 2 DM olarak tanı alırlar. Bu durum "latent autoimmune diabetes in adults" (LADA) olarak bilinir. LADA pankreatik otoantikörlerin (anti GAD gibi) gösterilmesi ile tip 2 DM'den ayırt edilebilir. Böyle hastalar oral anti diyabetiklere zayıf cevap verirler ve kısa zamanda insülin ihtiyacı gelişir (McCulloch, 2010).

KAYNAKLAR

Clements, M.R., Tits, J., Kinsley, B.T., Råstam, J., Friberg, H.H., Ligthelm, R.J., 2008. Improved glycaemic control of thrice-daily biphasic insulin aspart compared with twice-daily biphasic human insulin; a randomized, open-label trial in patients with type 1 or type 2 diabetes.

- Diabetes Obes. Metab. 10, 229-237.
- DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group), 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 329, 977-986.
- Garvey, W.T., Olefsky, J.M., Griffin, J., Hamman, R.F., Kolterman, O.G., 1985. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes.* 34, 222-234.
- Haak, T., Tiengo, A., Draeger, E., Suntum, M., Waldhäusl, W., 2005. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes. Obes. Metab.* 7, 56-64.
- Henry, R.R., Gumbiner, B., Ditzler, T., Wallace, P., Lyon, R., Glauber, H.S., 1993. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-month outpatient trial. *Diabetes Care* 16, 21-31.
- Hermansen, K., Davies, M., Dereziński, T., Martínez, R.G., Clauson, P., Home, P., 2006. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29, 1269-1274.
- Ilkova, H., Glaser, B., Tunçkale, A., Bagriaçık, N., Cerasi, E., 1997. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 20, 1353-1356.
- İmamoğlu, Ş., Ersoy, C.Ö., 2009. Diabetes mellitus'ta insülin tedavisi. *Diabetes Mellitus*, 2. baskı, İmamoğlu, Ş., Ersoy, C.Ö., eds. Deomed, İstanbul, pp.178-188.
- Leslie, R.D., Elliott, R.B., 1994. Early environmental events as a cause of IDDM. Evidence and implications. *Diabetes* 43, 843-850.
- Li, Y., Xu, W., Liao, Z., Yao, B., Chen, X., Huang, Z., Hu, G., Weng, J., 2004. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 27, 2597-2602.
- McCulloch, D.K., Nathan, D.M., Ocak 2010, <http://www.uptodate.com/contents/insulin-therapy-in-type-2-diabetes-mellitus>.
- McCulloch, D.K., Nathan, D.M., Mulder, J.E., Şubat 2011. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. <http://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-insulin-therapy-in-diabetes-mellitus>.
- Nathan, D.M., Cleary, P.A., Backlund, J.Y., Genuth, S.M., Lachin, J.M., Orchard, T.J., Raskin, P., Zinman, B., 2005. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 22, 2643-2653.
- Nathan, D.M., Buse, J.B., Davidson, M.B., Heine, R.J., Holman, R.R., Sherwin, R., Zinman, B., 2006. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29, 1963-1972.
- Philis-Tsimikas, A., Charpentier, G., Clauson, P., Ravn, G.M., Roberts, V.L., Thorsteinnsson, B., 2006. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin. Ther.* 28, 1569-1581.
- Plank, J., Siebenhofer, A., Berghold, A., Jeitler, K., Horvath, K., Mrak, P., Pieber, T.R., 2005. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 165, 1337-1344.
- Qayyum, R., Bolen, S., Maruthur, N., Feldman, L., Wilson, L.M., Marinopoulos, S.S., Ranasinghe, P., Amer, M., Bass, E.B., 2008. Systematic review: Comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann. Intern. Med.* 149, 549-559.
- Riddle, M.C., Rosenstock, J., Gerich, J., 2003. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. 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.
- Rosenstock, J., Davies, M., Home, P.D., Larsen, J., Koenen, C., Schernthaner, G., 2008. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51, 408-416.
- Rosenstock, J., Schwartz, S.L., Clark, C.M., Jr Park, G.D., Donley, D.W., Edwards, M.B., 2001. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 24, 631-636.
- Ryan, E.A., Imes, S., Wallace, C., 2004. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27, 1028-1032.
- Skyeler, J.S., 2004. Insulin therapy. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*, 4th ed., Lebovitz, H.E., ed. American Diabetes Association, Inc., pp.211-227.
- Taylor, R., Davies, R., Fox, C., Sampson, M., Weaver, J.U., Wood, L., 2000. Appropriate insulin regimes for type 2 diabetes: A multicenter randomized crossover study. *Diabetes Care* 23, 1612-1618.
- TEMĐ (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneđi), *Diabetes Mellitus Çalışma Grubu, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, 2010.
- UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) Group, 1998. 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.
- Yki-Järvinen, H., Kauppinen-Mäkelin, R., Tiikkainen, M., Vähätalo, M., Virtamo, H., Nikkilä, K., Tulokas, T., Hulme, S., Hardy, K., McNulty, S., Hänninen, J., Levänen, H., Lahdenperä, S., Lehtonen, R., Ryysy, L., 2006. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: The LANMET study. *Diabetologia* 49, 442-451.