

# İnsülin Tedavisi ve Hipoglisemi Üzerine Yapılan Çalışmalara Güncel Bakış

## *Current Review of Studies on Insulin Therapy and Hypoglycemia*

**Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÖZDEMİR**

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Anabilim

**Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı/ORDU

**Tel/phone:** +90 535 681 9716

**E-mail:** ozlemtfl@hotmail.com

### **Anahtar Kelimeler:**

Diabetes Mellitus, Hipoglisemi, İnsülin tedavisi

### **Keywords:**

Diabetes Mellitus,  
Hypoglycemia, Insulin therapy

### **Öz**

Son yıllarda Türkiye’de ve dünyada diyabet prevalansı artmaktadır. Komplikasyonları ile morbidite ve mortaliteye sebep olan bu hastalığın yönetiminde özellikle insülin bazlı rejimlerle agresif tedaviler önemli bir yer tutar. Fakat bu tedaviler sırasında ortaya çıkan ve kendisi de morbidite ve hatta mortaliteye sebep olan hipoglisemi ciddi bir sorundur. Yapılan çalışmalar hipoglisemi sebebinin sadece insülin uygulamaktan ziyade çok yönlü etiyoloji ve patofizyolojiye dayandığını göstermektedir. Bu makalede amaç diyabet tedavisi sırasında gelişen hipoglisemi konusunda yapılan çalışmaların incelenmesi ve bunların sonuçlarına dair geliştirilmiş olan fikirleri sunmaktır.

### **Abstract**

In recent years, diabetes prevalence is increasing in Turkey and in the World. Aggressive therapies with insulin-based regimens have an important place in the management of this disease which causes morbidity and mortality by its complications. However, hypoglycaemia, which occurs during these treatments and causes morbidity and even mortality in itself, is a serious question. Recent studies show that the cause of hypoglycemia is not only insulin use but is based on many versatile etiology and pathophysiology. The aim of this article is to examine the work done on hypoglycemia during diabetes treatment and to present improved ideas on their results.

Türkiye’de son yıllarda yapılan çalışmalar diyabet prevalansını % 13,7 -% 17,0 arasında tespit etmektedir (1). Uluslararası Diyabet Federasyonu bu prevalansın 2035 yılında yaklaşık 12 milyona yükseleceğini tahmin etmektedir (2). Birçok uzun süreli çalışma yoğun glukoz düşürücü tedavilerin özellikle de insülin bazlı rejimlerin diyabete bağlı yaygın görülen vasküler komplikasyonların yarattığı komorbiditeleri uzun vadede azalttığını veya önlediğini göstermiştir (3-5). Bir ömür boyu diyabet hastalarında ögliseminin korunması, güvenli bir şekilde gerçekleştirilebildiği takdirde, diyabetli kişilerin yararına olacaktır. Burada tedavideki güveni ve istikrarı bozan en önemli ve sık karşılaşılan sorun ise hipoglisemidir. Hipogliseminin en sık sebebi ise insülin tedavileridir.

Hipoglisemi ile ilgili Amerikan Diyabet Derneği / Endokrin Derneği Çalışma Grupları diyabetin hipoglisemisini “bireyi potansiyel zarara maruz bırakan anormal derece-

**Geliş Tarihi - Received**  
15/03/2018

**Kabul Tarihi - Accepted**  
13/04/2018

de düşük plazma glukoz konsantrasyonunun tüm atakları” olarak tanımlamıştır (6,7).

Tip II Diyabetes Mellitus (DM) hastalarında ve yoğun bakım ünitelerinde hiperglisemili hastalarda daha az agresif glukoz düşürücü tedaviye kıyasla daha agresif glukoz kontrollü çalışmalarda daha yüksek mortalite görülmüştür (8,9). Bu ve diğer çalışmalarda agresif glisemik tedavi sırasında artmış hipoglisemi ve artan mortalite arasındaki ilişki göz önüne alındığında, muhtemelen bir ventriküler aritmi tetiklenerek hipoglisemik olayların ölümlere neden olması muhtemeldir (10). Bu bulguların klinik anlamı, şu anda mevcut olan yöntemlerle, aşırı agresif glukoz düşürücü diyabet tedavisinin mortaliteye neden olabileceğidir. İyatrojenik hipoglisemi, temel olarak insülin sekreatogu veya insülin ile yapılan tedavinin sonucunda ortaya çıkar ve diyabetin glisemik yönetimindeki sınırlayıcı faktördür (11,12). Hastaların yaşadığı hipoglisemi semptomları daha sonrası için bir korku ve tedavide çekingenlik yaratır ki bu da beslenme, egzersiz ve tedaviye uyma şeklini değiştirmelerine sebep olarak hastalığın yönetiminin bozulmasına kadar gider. Hiperinsülinemi ve hipoglisemi arasındaki bağlantıya yönelik ve bu konuda geliştirilebilecek çözümlere dair birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir.

Sağlıklı bireylerde pankreatik  $\beta$ -hücreleri tarafından insülin sekresyonu, glukozun baş rolünü oynadığı bir dizi uyarıcı ve inhibitör faktörle sıkı bir şekilde düzenlenir. İnsülin salımı için plazma glukoz eşik konsantrasyonu,  $\beta$ -hücre glukokinaz aktivitesi ile belirlenir ve insanlarda yaklaşık olarak 5 mmol / L'de tam olarak korunur (13). Hiperinsülinemik hipoglisemide, insülin sekresyonunun glukoz ile bu sıkı kontrolü kaybolur. Hipogliseminin insülin aracılı olup olmadığını tanımlamak için, glukoz seviyeleri azaldıkça  $\beta$ -hücre insülin sekresyonunun uygun şekilde kapatılmadığını saptamak gerekir; bununla birlikte, insülin sekresyonunu doğrudan in vivo olarak ölçmek mümkün olmadığından, hipoglisemi sırasında venöz kan numunelerindeki plazma insülin konsantrasyonlarının ölçümlerine bakmak güven verici olabilir. Bununla birlikte, periferik plazma insülin konsantrasyonlarının, insülin dağılımı ve parçalanma kinetiğinden etkilenebileceğini dikkate almak gerekir. Çalışmalar göstermiştir ki salgıyı takiben, insülin hem intra hem de ekstravasküler boşluklara dağıtılır ve böylece, dağıtım hacmi plazma hacminden birkaç kat daha büyüktür. Pankreas tarafından salgılanan insülinin % 50 gibi büyük bir kısmı, ilk geçişte karaciğer tarafından temizlenir. İnsülin yıkımı oranı dakikada yaklaşık yüzde 2'dir (14). Bu nedenle, periferik plazmada ölçülen insülin konsantrasyonu, 30 dakikadan daha kısa bir sürede başlangıçtaki pik plazma konsantrasyonundan % 90'a kadar daha düşük olabilir (15).

Hiperinsülinemik hipoglisemilerde konjenital olanlar genelde neonatal ve bebeklik dönemde ciddi hipoglisemilerle kendini gösterir. Buna yol açan genetik mekanizmalar, pankreas  $\beta$ -hücrelerinden insülin sekresyonunu düzenleyen

anahtar yollardaki kusurları içerir. Bu genetik defektler, glukoz regüle insülin sekresyonunun normal fizyolojik mekanizmalarını bozar ve uygunsuz ve düzensiz insülin sekresyonuna yol açar (16).

İyatrojenik hipoglisemi Tip I ve Tip II diyabet hastalarında mutlak veya nispi (kanda düşük glukoz seviyesi ile) terapötik insülin fazlalığı ve düşen plazma glukoz konsantrasyonuna karşı yetersiz fizyolojik ve davranışsal savunma mekanizmalarının sonucunda oluşan bir tablodur.  $\beta$ -hücre yetmezliği ve dolayısıyla düşen plazma glukoz konsantrasyonlarına insülin ve glukagon tepkilerinin kaybı, TI DM'de erken fakat TII DM'de daha yavaş gelişir. Böylelikle, yetersiz kontreguluar cevap, insülin azalmasında ve glukagon artışıdaki eksiklik TI DM'de ve daha sonra T II DM'de iyatrojenik hipogliseminin oluşmasında rol oynar. Tüm bunlara karşı insülin tedavi şekli, çeşitliliği, insülin yapma zamanlaması üzerine birçok çalışma yapıldığı görülmektedir. Hipoglisemi riskini en aza indirebilmek için daha fazla fizyolojik insülin rejiminin kullanılması ve uzun etkili bazal insülin analoglarının ve hızlı etkili prandial insülin analoglarının kullanılması çalışmalarının olumlu sonuç verdiği görülmektedir (17-19). Şu anda ABD ve Avrupa'da pazarlanan üç hızlı hareket eden analog var: insülin lispro (Humalog; Eli Lilly, Indianapolis, IN, ABD), insülin aspart (Novolog / NovoRapid; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarka) ve insülin glulisine (Apidra; Sanofi, Paris, Fransa). Ek olarak, dördüncü hızlı hareket eden analog, hızlı etkili insülin aspart (daha hızlı aspart; Fiasp; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarka), son zamanlarda Avrupa'da ve dünyanın diğer bölgelerinde pazarlama için onaylanmıştır. İnsülin lispro için, insan insülininin B - zincirinde 28 ve 29. pozisyonlardaki prolin ve lizin tersine çevrilir. İnsülin aspart için, insan insülininin B - zincirinde 28. pozisyonundaki prolin aspartik asit ile yer değiştirir ve insülin glulisinde ise, B - zincirindeki 3. pozisyonundaki arginin yerine lizin yerleştirilir ve 29. pozisyonundaki lizin ise glutamik asit ile değiştirilir. Bu değişiklikler insülin moleküllerinin agregasyon yeteneğini azaltır ve dimerler ve monomerler subkutan (s.c.) enjeksiyondan sonra daha hızlı emilirler. Hızlı etkili analoglara göre çok daha üstün insülin emilim ve erken glukoz düşürücü etkileriyle övülen yeni jenerasyon, daha hızlı etki eden insülin analogları da geliştirilmiştir. İnsülin aspartın daha hızlı nikotinamid olarak da bilinen B3 vitamini ve arginin ile yeni bir formülde olan insülin asparttır. Yine, basal insülin analoglarının kullanımı en azından gece hipoglisemisinden uzak tutar ki bu da hipoglisemilerin önemli ve ciddi bir bölümünü oluşturmaktadır (20).

Diyabet tedavi teknolojileri, sürekli subkutan insülin infüzyonu, sürekli glukoz izleme ile insülin ve glukagon düzeyleri dengelemeyi hedeflemektedir. Fakat uygulanan sürekli glukoz monitorizasyonları 10-15 dk da bir olan glukoz değişikliklerini vermekte olup bu gecikmeli gösterge aradaki hipoglisemileri gözden kaçırabilmektedir. Bir çalışma

da, plazma glukoz konsantrasyonlarının <70 mg / dL (<39 mmol / L) saptanmasında sürekli glukoz monitorizasyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 65 ve % 80 bulunmuştur (21).

Yine yapılan birçok çalışma insülin yapmada zamanlanmanın önemine dikkat çekmiştir. Prandial insülin replasmanını önemlidir. Diyabet olmayan bireylerde, prandial insülin, toplam günlük pankreatik çıkışın ~% 50'sini oluşturur. Prandial insülinin çoğu, yemekten sonraki ilk saat içinde salgılanır (22). Brunner ve ark. öğün başlangıcından hemen önce (0 dk.) ve yemeğin başlamasından 15 dakika sonra verilen insülin aspartı, yemekten 15 dakika önce ve 15 dk sonra uygulanan insan reguler insülini (RHİ) ile karşılaştırmışlardır. Bu, katılımcıların glukoz düzeylerinin değişken düzeylerde insülin infuzyonu ile başlangıçta 100.8–140.4 mg / dl (5.6–7.8 mmol / l) içinde tutulduğu iyi tasarlanmış bir çalışmadır. Standart bir kahvaltı kullanılmıştır.(543 kcal,% 55 karbonhidrat,% 17 protein ve % 28 yağ). Bu çalışma, insülin aspart'ın 0. dk'da etkisinin 15 dk sonra yapılan göre daha üstün olduğunu ve 15 dakika önce yapılan RHİ'ya benzer olduğunu göstermiştir. Elde edilen en düşük postprandiyal glukoz seviyesi 0 dak insülin aspart ile fakat 11.2 mmol / l olup hedef değerinden daha yüksekti, yemek sonrası 15. dakikada yapılan insülin aspart ile ise bu değer 13.2 mmol / l idi. Bu çalışmada yemek vaktinden 15 dakika önce insülin aspart enjeksiyonu araştırılmamıştır. Önemli olarak, geç hipoglisemi deneylerin % 21'inde (0 dk, n = 6; +15 dk, n = 6) meydana gelmiştir (23). Ratner ve ark. Tip 2 diyabetli kişilerde insülin glülisin, preprandial (0–15 dk) veya postprandial (+20 dk) 'da enjekte edildiğinde glisemik kontrol etkisini araştırmıştır. Katılımcılar ayrıca günde bir kez insülin glarjin + metformin kullanıyorlardı. Bu çalışma 52 hafta sürdü ve 322 kişi çalışmayı tamamladı. Çalışma sonunda, insülin glulisin yemeklerden önce veya sonra benzer glisemik kontrol sağladı. (HbA1c: % 7.04 yemek öncesi ve yemek sonrası % 7.16; P = non  $\beta$  anlamlı). Genel hipoglisemi sıklığı ve şiddetli hipoglisemi oranları, yemek öncesi ve yemek sonrası gruplar arasında önemli ölçüde farklı değildi; Ancak, postprandial grupta semptomatik ve noktürnal hipoglisemi oranları daha yüksekti (24). Farklı insülinlerin yemek öncesi ve sonrası uygulamasına dayalı birçok çalışmada farklı etkinlik ve hipoglisemi oranları görülmüş olsa bile genelde ortak fikir insülinlerin hızlı etkili, yemek öncesi uygulanmasının çok daha etkin ve güvenli olduğu şeklinde bildirilmiştir (25).

## Sonuç

Diyabet tedavisinde optimal glisemik hedefleri tutturmak çok önemli olup bu yolda agresif insülin uygulamalarıyla prognozun iyileştirilmesi temel inanç olmakla birlikte hipoglisemi bu yoldaki en önemli ve mortaliteye kadar gidebilen sorun olmaya devam etmektedir. Yapılan birçok çalışmada sadece uygulanan insülin dozu nedeniyle değil insü-

line karşı devreye giren kontreguluar mekanizmaların bozulmasıyla ilgili sebepler ortaya konmuştur. Yine hastaya göre farklı yapıdaki ve etki süresi farklı insülinlerin kullanımı, insülin vurma zamanlamasındaki değişiklikler ile hipogliseminin de değişebileceği belirtilmiştir. Şüphesiz DM tedavisinde hipoglisemi bireysel farkındalıkla iyileştirilebilecek bir tablodur. Bireyin yaşam şekli, beslenme ve egzersiz alışkanlıkları yanında klinisyenlerin de çalışmalar ışığında insülin tedavilerine dikkat etmeleri gerekir.

## Kaynaklar

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N et al. Twelve year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:169-180.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. (6th ed). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013;153.*
3. The 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. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
4. 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* 1998; 352:837-853.
5. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-2653.
6. Workgroup on Hypoglycemia. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1245-1249.
7. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36:1384-1395.
8. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559.
9. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-1297.
10. Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfeld J, Rosenstock J, Diaz R, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013; 34:3137-3144.
11. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57:3169-3176.

12. Cryer PE. *Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence and Prevention*. 2nd Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013.
13. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes*. 2002;51(Suppl 3):S394–404.
14. Berson SA, Yalow RS, Bauman A, Rothschild MA, Newerly K. Insulin-I131 metabolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. *The Journal of Clinical Investigation*. 1956;35:170–190.
15. Yalow RS, Berson SA. Dynamics of Insulin Secretion in Hypoglycemia. *Diabetes*. 1965;14:341–349.
16. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* (2003) 149(1):43–51.10.1530/eje.0.1490043
17. Rossetti P, Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. Prevention of hypoglycemia while achieving good glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2):S113-S120.
18. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003287.
19. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005613.
20. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna Trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:553-561.
21. Bay C, Kristensen PL, Pedersen-Bjergaard U, Tarnow L, Thorsteinsson B. Nocturnal continuous glucose monitoring: accuracy and reliability of hypoglycemia detection in patients with type 1 diabetes at high risk of severe hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15:371-377.
22. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty four hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81: 442–448.
23. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, et al Post prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 371–375.
24. Ratner R, Wynne A, Nakhle S, Brusco O, Vlajnic A, Rendell M. Influence of preprandial vs. postprandial insulin glulisine on weight and glycaemic control in patients initiating basal bolus regimen for type 2 diabetes: a multicenter, randomized, parallel, open label study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 1142–1148.
25. Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet Med*. 2018 Mar;35(3):306-316. doi: 10.1111/dme.13525. Epub 2017 Nov 6.