

Bölüm 7

TİP 1 DİABETTE TEDAVİ

Aynur ARSLAN¹

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1D), %90 oranında, tolerans mekanizmalarından kaçan ve çoklu β hücre antijenlerine karşı reaksiyona giren diabetojenik T hücrelerinin, pankreasın β hücrelerinde yaptığı yıkım sonucunda, %10 oranında ise non otoimmün β hücre yıkımı sonucunda meydana gelir (1). T1D'lu kişilerin birinci derece akrabalarında iki veya daha çok adacık otoantikorunun pozitif çıkması, T1D gelişimini öngörebilir. T1D'u önleme amaçlı klinik çalışmalar yapılmaktadır(2). Bu kişilerde T1D gelişme hızı, otoantikorların sayısı, antikorun kanda ilk saptandığı yaş, antikorun özgüllüğü ve titresine bağlıdır (3). β hücre rezervi %80-90 oranında azaldığında semptomlar görünür. Adacık antikorları birinci yılın sonuna kadar kanda görülebilir. T1D klinik olarak akut bir başlangıca sahiptir, hiperglisemi semptom ve bulguları ve diabetik ketoasidoza yakınlık mevcuttur.

T1D tanısı konmasının hemen ardından hastaya ve yakınlarına diabet eğitimi verilmeli (bkz. Bölüm 3), evde kendi kendine kan glukoz izlemi (self monitoring of blood glucose: SMBG) ve keton izlemi öğretilmeli ve tedavi başlanmalıdır. 3-6 ayda bir ve senelik yapılan düzenli kontrollerle eğitimler tekrarlanmalı, hedef kan şekeri düzeyine ulaşıp ulaşılamadığı kontrol edilmeli, risk faktörleri, kardiyovasküler (kv) veya diğer komplikasyonlar yönünden hasta takip edilmeli, gerekli yaşam tarzı değişikliği önerilerinde bulunulmalıdır.

T1D'da Bölüm 4'te anlatılan beslenme ve Bölüm 5'te anlatılan egzersiz uygulamalarının yanısıra yapılacak olan tedaviler içinde ana unsur insülin tedavisidir. Bazı insülin dışı ilaç tedavileri üzerinde çalışmalar sürmektedir. Pankreas ve adacık transplantasyonu seçilmiş vakalarda yapılabilir. Kök hücre tedavisi ve yapay pankreas umut vadetmektedir.

¹ Uzm. Dr. Aynur Arslan İstinye DH İç hastalıkları aynurarslan2001@yahoo.com

esas endikasyon, son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş olan ve ciddi hipoglisemiler yaşayan T1D hastalarında böbrek transplantasyonu ile birlikte yapılmasıdır (35). Transplantasyon sonrasındaki başarı kriteri, insülin kullanmaksızın A1c'nin %6,5'tan aşağıya inmesidir (36). Kök hücre (37) kullanılarak, erken faz klinik çalışmalar denenmektedir. İnsan embriyonik kök hücreleri ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler özel transkripsiyon faktörleri ile zenginleştirildiğinde, in vitro olarak glikoza duyarlı insülin salgılayan hücreler oluşturabilir ve bu hücrelerin transplantasyonu diabetik farelerde hiperglisemiyi hafifletir. Bununla birlikte, bu hücrelerin glukozla uyarılan insülin salgılama kapasitesi endojen adacıklarından daha düşüktür. Bu hücrelerin transplantasyondan sonra hayatta kalma oranı düşüktür, ancak implante edilmiş pankreas hücreleri enkapsüle ise immünolojik cevaptan korunur. Pankreas ve adacık transplantasyonu veya kök hücre tedavisinde, greft rejeksiyonunu ve otoimmün adacık hasarının tekrarlanmasını önlemek için ömür boyu süren immünsüpresyon gerekir (38), bu konu üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Postigo-Fernandez J, Creusot RJ. A multi-epitope DNA vaccine enables a broad engagement of diabetogenic T cells for tolerance in Type 1 diabetes. *J Autoimmun.* 2019;98:13–23.
2. Jacobsen LM, Haller MJ, Schatz DA. Understanding pre-type 1 diabetes: The key to prevention. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;6(9):70.
3. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2019. 12th ed. Saygılı F, editor. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. ANKARA: Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri; 2019. 21 p.
4. Amulya C, Gupta M, Babu I. A review on alternative routes for insulin administration. *World J Pharm Res.* 2019;8(3):1471–9.
5. Akturk HK, Snell-Bergeon JK, Rewers A, Klaff LJ, Bode BW, Peters AL, et al. Improved Postprandial Glucose with Inhaled Technosphere Insulin Compared with Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes on Multiple Daily Injections: The STAT Study. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(10):639–647.
6. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, et al. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1231–55.
7. Miwa T, Itoh R, Kobayashi T, Tanabe T, Shikuma J, Takahashi T, et al. Comparison of the Effects of a New 32-Gauge×4-mm Pen Needle and a 32-Gauge×6-mm Pen Needle on Glycemic Control, Safety, and Patient Ratings in Japanese Adults with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(12):1084–90.
8. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med.* 2005;22(10):1444–5.
9. Care D, Suppl SS. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Supplement 1):S90–102.
10. The American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl. 1):S61–S70.
11. Wolpert H a., Atakov-Castillo A, Smith S a., Steil GM. Dietary Fat Acutely Increases Glucose Concentrations and Insulin Requirements in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(4):810–6.
12. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and

- glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: Implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*. 2015;39(9):1631–4.
13. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: Application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1631–4.
 14. Prior A, Finneran M, Smrz S, Thung S, Landon M, Gabbe S. Insulin Requirements by Multiple Daily Injections Versus Pump in Women With Type 1 Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2019;133:16S.
 15. Ross L, Neville K. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections for type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(6):718–22.
 16. Alderisio A, Bozzetto L, Franco L, Riccardi G, Rivellesse A, Annuzzi G. Long-term body weight trajectories and metabolic control in type 1 diabetes patients on insulin pump or multiple daily injections: A 10-year retrospective controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;article in press.
 17. Blair J, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*. 2019;365:1226.
 18. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive Diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64(2):631–642.
 19. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-Y, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P ZB. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643–2653.
 20. Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years' Duration. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1307–1316.
 21. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686–93.
 22. Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, Lorenzi GM LJ. Mediation of the Effect of Glycemia on the Risk of CVD Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1284–9.
 23. Riddle M, Gerstein H. The Cardiovascular Legacy of Good Glycemic Control: Clues About Mediators From the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1159–61.
 24. Allen N, Gupta A. Current Diabetes Technology: Striving for the Artificial Pancreas. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(1):31.
 25. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane W V., et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(13):1407–8.
 26. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane W V., Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(3):155–163.
 27. <https://www.jdrf.org/blog/2019/03/15/mini-ap-patch-given-fda-nod-for-fast-track-review/>. 2019.
 28. Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S. Non-insulin drugs to treat hyperglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):766–80.
 29. Edelman S, Maier H, Wilhelm K. Pramlintide in the treatment of diabetes mellitus. *BioDrugs*. 2008;22(6):375–86.
 30. Danne T, Cariou B, Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Banks P, et al. Improved time in range and glycemic variability with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 dia-

- betes: A pooled analysis of 24-week continuous glucose monitoring data from the IntanDEM program. *Diabetes Care*. 2019;42(5):919–30.
31. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE trials. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2560–9.
 32. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, Xu J LA. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2552–9.
 33. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E, Lind M, Bain SC, Jabbour S, Arya N, Hansen L, Thorén F LA. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1938–46.
 34. Garg SK, Peters AL, Buse JB, Danne T. Strategy for Mitigating DKA Risk in Patients with Type 1 Diabetes on Adjunctive Treatment with SGLT Inhibitors: A STICH Protocol. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(9):571–5.
 35. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantighem MC, Maffi P, Kay TW, et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1016–29.
 36. Rickels MR, Stock PG, De Koning EJP, Piemonti L, Pratschke J, Alejandro R, et al. Defining Outcomes for β -cell Replacement Therapy in the Treatment of Diabetes: A Consensus Report on the Igls Criteria from the IPITA/EPITA Opinion Leaders Workshop. *Transplantation*. 2018;102(9):1479–1486.
 37. Shahjalal HM, Abdal Dayem A, Lim KM, Jeon T Il, Cho SG. Generation of pancreatic β cells for treatment of diabetes: Advances and challenges. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9:355.
 38. Couri CEB, Malmegrim KCR, Oliveira MC. New Horizons in the treatment of type 1 diabetes: More intense immunosuppression and beta cell replacement. *Front Immunol*. 2018;17(9):1086.