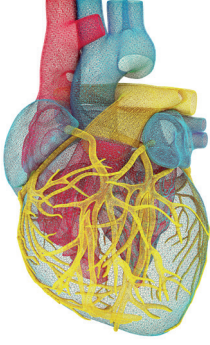


BÖLÜM 14



Diyabet Tedavileri 3: İnsülinler

Galip Can UYAR¹

| GİRİŞ

İnsülin ilk kez hayvan pankreasından üretilerek kullanıma girmiştir. Ancak zaman ile ve teknolojinin gelişmesi ile birlikte insan fizyolojisini daha başarılı taklit eden ve etki profili açısından çok daha yararlı analog insülinler geliştirilmiştir. Bu gelişmeler neticesinde ise daha başarılı diyabet kontrolü sağlanmış, yan etki görülme olasılığı azaltılmaya çalışılmış ve özellikle hipoglisemi riski yeni geliştirilen insülinler ile birlikte daha az görülmesi hedeflenmiştir (1,2).

| İNSÜLİN TEDAVİSİNİN AMAÇLARI

İnsülin Eksikliğini Gidermek

Antidiyabetik tedaviler neticesinde kontrol altına alınamayan tip 2 diyabet ve tüm tip 1 diyabet hastalarında kullanılır. Genellikle vücut salgı yeteneğini taklit etmek için bazal-bolus şeklinde uygulanır (1,2).

İnsülin Desteği Sağlamak

İnsülin direnci veya yetersiz glisemik kontrol gibi sebeplerden ötürü özellikle tip 2 diyabet hastalarında insülin ihtiyacı olmaktadır. Genellikle bazal insülin desteği ile tedaviye başlanır, gerektiğinde mix (bazal-bolus insülin analog karışımı) ile günde iki dozla tedaviye geçilir. Yeterli kontrol sağlanamazsa zamanla bazal-bolus tedaviye (4'lü intensiv tedavi) geçilebilir. Zaman geçtikçe bu hastalarda çoklu tedavinin artırılması veya insülin tedavisinin yoğunlaştırılması gerekebilir. Bu şekilde yaklaşım neticesinde diyabet hastalığı ve glisemik kontrol sağlanır, ayrıca bu hastalığın bir sonucu olarak oldukça morbid ilerleyebilecek olan komplikasyon riski de azaltılmış olur. Ancak insülin tedavisi hastalar tarafından sıklıkla istenmemektedir veya geciktirilmektedir. Çünkü hastalar bu konuda dirençlidir, insülin tedavisinin yaşam tarzını ve günlük konforunu fazlası ile etkileyeceğini düşünmektedirler. Yaşam tarzı değişikliklerindeki eksiklikler, yetersiz egzersiz ve diyet uyumsuzluk insülin ihtiyacı ortaya çıkmasında temel sebeplerdir (1-3).

¹ Uzm. Dr., Mamak Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, g.can_uyar@hotmail.com

GLP-1 reseptör agonistleri tedavide önerilmektedir. Aynı şekilde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olan (aminotransferazlar) ve NASH açısından yüksek riskli hastalarda da kullanılması önerilmektedir. Bazı kılavuzlarda ise karaciğer yağlanması ve NASH ile birlikte kardiyovasküler hastalık riski artmış olabileceği için pioglitazon, GLP-1 reseptör agonistleri ve NASH 'e kanıtlanmış etkisi olmasa bile SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir (17,31-33). Akarboz, metformin, DPP-4 inhibitörleri ve insülin tedavilerinin hiperglisemi tedavisi açısından verilmesi önerilir; ancak NASH gelişimini azalttığına dair yeterli çalışmalar bulunmamaktadır (17,33-35).

Obezite ve Diyabet Tedavisi

Obezite bütün ülkelerde ve özellikle ülkemizde sıklığı artan önemli ve kronik bir sağlık problemidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda birçok kronik hastalık ile ilişkilendirilmiştir ve bu ilişki üzerine çalışmalar artarak devam etmektedir. Başta diyabet olmak üzere metabolik sendrom, uyku apnesi, dislipidemi, NASH ve hipertansiyon olmak üzere bir çok hastalık ile kuvvetli ilişkili bulunmuştur (36-39). Obezite ile mücadelede ilk basamak diyabet hastalığında olduğu gibi yaşam tarzı değişiklikleridir. Diyet, egzersiz ve fiziksel aktivite düzenlenmesi obezite sıklığını önemli ölçüde azaltmaktadır (36-39). Bunun dışında obezitenin önlenmesi ve tedavisinde medikal tedaviler son yıllarda yaygın kullanıma girmiştir. Ülkemizde obeziteye ilişkin kullanımı onayı olan GLP-1 reseptör agonisti liraglutid ve lipaz inhibitörü orlistattır. Yapılan çalışmalar bu iki ilacın hem glukoz düzeyi kontrolü sağlayarak diyabet gelişim riskini azalttığı hem de kilo verme konusunda faydalı olduğunu göstermektedir (36-39).

SONUÇ

Diyabet toplumda çok sık görülen ve kontrol altında takip edilemezse birçok komplikasyon ortaya çıkartabilecek büyük bir halk sağlığı sorunu olarak görülmelidir. Bunun için birçok kılavuz ve

tedavi prensipleri ortaya çıkmıştır ve hepsindeki temel amaç glisemik kontrolü sağlamaktır. Bunun için öncelikle yaşam tarzı değişikliği ve egzersiz gibi aktiviteler önerilir, takip sonucuna göre öncelikle monoterapi ardından insülin tedavisine kadar gidecek tedavi prensibi ile yaklaşılır. Özellikle insülin tedavisi antidiyabetikler ile kontrol altına alınamayan tip 2 diyabet hastalarında ve tüm tip 1 diyabet hastalarında temel tedavi seçeneklerindedir. Yaşam tarzı değişikliklerinden yoğunlaştırılmış insülin tedavisine kadar giden tedavi düzenlemesi neticesindeki temel amaç diyabet hastalığını önlemek, diyabet var ise kontrol altında tutulmasını sağlamak ve diyabet neticesinde ortaya çıkabilecek olan makrovasküler veya mikrovasküler komplikasyonları önlemektir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (TEMED) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara. TEMD Yayınları; 2022: 102-112.
2. Uçan Ö, Ovayolu N, Torun S. Diabetes mellitus' lu hastaların kan şekeri kontrolü ve insülin kullanımına yönelik bilgilerin belirlenmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2007;10(1): 89-96.
3. Yılmaz S, Comlekci A, Unal B. Bir endokrinoloji polikliniğinde izlenen tip 2 diyabet hastalarında tıbbi ve davranışsal tedavi yaklaşımlarının etkileri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*.2013;22(6): 219 - 224.
4. Boden G, Jadali F, White J, et al.Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *The Journal of clinical investigation*.1991;88(3): 960-966. doi:10.1172/JCI115399
5. Becker R. Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2007;9(1):109-121.doi:10.1089/dia.2006.0035
6. Peterson GE.Intermediate and long-acting insulins: a review of NPH insulin, insulin glargine and insulin detemir, *Current Medical Research. Opinion*.2006;22(12): 2613-2619.doi:10.1185/030079906X154178
7. Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, et al. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*.2004;27(5): 1023-1027.doi:10.2337/diacare.27.5.1023
8. Çakır B. İnsülin Analoglarının Diyabetes Mellitus Tedavisindeki Rolü ve Faydaları. *Ankara Medical Journal*.2012;12(1):22-31.

9. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, et al. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocrin Reviews*. 2020;41(5):733-755. doi:10.1210/edrv/bnaa015
10. Wright EE Jr. Overview of insulin replacement therapy. *Journal of Family Practice*. 2009;58(8): 3-9.
11. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44(11):2589-2625. doi:10.2337/dci21-0043
12. Blonde L. Current anti hyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 2010;123(3):12-18. doi:10.1016/j.amjmed.2009.12.005
13. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014;383(9911):69-82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7
14. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):17016. doi:10.1038/nrdp.2017.16
15. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine*. 1994;121(12):928-935. doi:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00004
16. Chong S, Ding D, Byun R, et al. Life style change safter a diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2017;30(1):43-50. doi:10.2337/ds15-0044
17. *Türkiye Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (TEMĐ) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Ankara. TEMĐ Yayınları. 2022; 113-140.
18. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786. doi:10.2337/dci22-0034
19. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(1):111-127. doi:10.2337/dc23-S007
20. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1317-1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
21. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):232-242. doi:10.1056/NEJMoa1501352
22. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(23):2197-2206. doi:10.1056/NEJMoa1414266
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
24. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118
25. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;392(10157):1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X
26. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020;142(23):2205-2215. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255
27. Abdelgadir E, Rashid F, Bashier A, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular protection: lessons and gaps in understanding the current outcome trials and possible benefits of combining SGLT-2 inhibitors with GLP-1 agonists. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2018;10(8):615-625. doi:10.14740/jocmr3467w
28. Shah P, Mudaliar S. Pioglitazone: side effect and safety profile. *Expert opinion on drug safety*. 2010;9(2):347-354. doi:10.1517/14740331003623218
29. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
30. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Endocrinology*. 2009;160(6):909-917. doi:10.1530/EJE-09-0101
31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal event in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
32. Greco EV, Russo G, Giandalia A, et al. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina*. 2019; 55(6):233. doi:10.3390/medicina55060233
33. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016;387(10019):679-690. doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X

34. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(22):2297-2307. doi:10.1056/NEJMoa060326
35. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(5):305-315. doi:10.7326/M15-1774
36. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. *The Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409. doi:10.1016/S0140-6736(17)30069-7
37. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *The Journal of American Medical Association*. 2015;314(7):687-699. doi:10.1001/jama.2015.9676
38. Bray GA. Medical treatment of obesity: the past, the present and the future. *Best practice and research Clinical Gastroenterology*. 2014;28(4): 665-684. doi:10.1016/j.bpg.2014.07.015
39. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(1):128-139. doi:10.2337/dc23-S008