

Tip 2 Diyabetin Tedavisinde Erken İnsülin Kullanımının Avantaj ve Dezavantajları

Pro's and Con's of the Early Use of Insulin in the Management of Type 2 Diabetes: A Clinical Evaluation

Mayer B. DAVIDSON, MD^a

^aCharles Drew University,
Los Angeles, California, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mayer B. DAVIDSON, MD
Clinical Center for Research
Excellence, Charles R. Drew
University, 1731 East 120th Street,
Los Angeles, CA 90059, USA
mayerdavidson@cdrewu.edu

Current Opinion in Endocrinology,
Diabetes & Obesity 2009, 16:107-112

2009 Wolters Kluwer Health |
Lippincott Williams & Wilkins 1752-296X

ÖZET Derlemenin amacı: Son zamanlarda tip 2 diyabetin başlangıç. tedavisinde insülin kullanımını önerileri artmaktadır ve eğer sonradan başlanmayacaksa diyabetin ortaya çıkışını takiben önerilmektedir. Bunun altında yatan neden tip 2 diyabette artmış olan pankreatik beta hücrelerin apopitozunu insülinin yavaşlatmasıdır. Bu derleme, bu öneriyi destekleyen klinik kanıtları irdedecektir. **Son bulgular:** Yeni tanı konulup kısa süreyle insülin ile yoğun olarak tedavi edilen ve sonra insülin kesilen tip 2 diyabetik hastalar üzerinde yapılan bazı gözlemsel çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısının 1 yılın üzerinde farmakolojik tedavi almaksızın kontrol altına alınabildiği tespit edilmiştir. Ancak oral antidiyabetik ilaç başlanılmak durumunda kalınanların HbA1c düzeylerinin başlanmayanlara benzer olduğu görülmüştür. HbA1c düzeyleri başlangıç tedavisi olarak insüline veya oral antidiyabetik ilaca randomize edilen hastalarda hemen hemen aynı idi. İnsülinin β hücresi apopitozuna etkisinin klinik kanıtları henüz elde edilememiştir. **Özet:** Öncelikli amaç, HbA1c düzeylerini %7'den aşağıya düşürmek ve bu düzeyde tutabilmektir. Diyabetik hastalarda oral antidiyabetik ilaca alternatif olarak insülin başlanması ve sonraki yıllarda sürdürülmesi, hem hasta hem de doktorlarda oluşan beklentilerin yüksek olması dolayısıyla; elde edilen sonuçlar başlangıç insülin tedavisi için de, hedef HbA1c düzeylerine erişilmiş hastalar için de ikna edici olmamıştır. Ancak oral antidiyabetik tedavi bu hedefi karşılamazsa hemen insüline başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Erken insülin tedavisi, başlangıç insülin tedavisi, başlangıç tedavi olarak oral alınan ilaçlar

ABSTRACT Purpose of review: Recently, there have been increasing calls for insulin to be used as the initial treatment of type 2 diabetes, and if not then, soon after its onset. The underlying reason given is that insulin will slow down the apoptosis of pancreatic β -cells, which is increased in type 2 diabetes. This review will examine the clinical evidence supporting this recommendation. **Recent findings:** Several observational studies in which newly diagnosed type 2 diabetic patients are intensively treated for a short time with insulin, which is then stopped, have shown that approximately half of these patients retain good control without pharmacological therapy for up to a year. However, HbA1c levels in patients who have to be started on oral antidiabetic drugs are similar to the values in those who do not. HbA1c levels are similar in patients randomized to initial therapy with insulin or oral antidiabetic drug. There is no clinical evidence yet for an effect of insulin on β -cell apoptosis. **Summary:** The primary goal is to achieve and maintain HbA1c levels of less than 7.0%. Given the extra demands on both patients and physicians when starting insulin compared with oral antidiabetic drug and the many subsequent years in which patients have diabetes, the arguments for using insulin initially, or in patients who have achieved the target HbA1c level, are not convincing. However, as soon as oral antidiabetic drug therapy cannot meet this goal, insulin must be introduced.

Key Words: Early insulin therapy, initial insulin therapy, oral medications as initial therapy

Tip 2 diyabetin erken tedavisinde hem basılı yayınlarda hem de ulusal toplantılarda insülini öneren grupların sayısı artmaktadır.^{1,2} Bu önerilerin bir kısmında insülin, yeni tanı konan Tip 2 diyabetli hastalarda başlangıç tedavisi olarak tavsiye edilmektedir. Kesin olarak kanıtlanmamış olsa da, bu yaklaşımın, pankreatik beta hücrelerin apoptozuna olumlu etkisinin olacağı ve böylece β hücre fonksiyonunu korumaya yardımcı olabileceği ümit edilmektedir. İnsülin tedavisinin başlatılması hem hasta hem de bakım veren için çoğu zaman çaba gerektirir ve uyum sorunu yaratır. Bu tedavi şekline başlamadan önce, bu öneriyi destekleyen kanıtların iyice gözden geçirilmesi gerekir. Bununla birlikte, insülin başlangıç tedavisi olarak seçilmezse diyabetin seyrinde en erken ne zaman kullanılması gerektiği de önemlidir. İnsülinin başlangıçta veya erkenden kullanılmasının klinik kanıtları tartışılmış ve bu analiz sonucunda önerilerde bulunulmuştur.

İLGİLİ LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

İnsülinin Tip 2 diyabetin seyrinde erkenden kullanımını problemlidir çünkü hastalar tanıdan önce, tanı konmamış diyabet olan asemptomatik hipergliseminin değişik periyodlarına sahiptir. Bunun 4-7 yıl olduğu gösterilmiş ve 9-12 yıla kadar uzayabileceği öngörülmüştür.³ Daha da ötesi, insülin salınımı tanıda, öncesinden yaklaşık %50 azal-

mıştır.^{4,5} Böylece insülinin erken kullanılması tanının ne zaman yapıldığı ile ilişkili olarak tartışılabilir. Halen hastalığın gerilemesinin standart klinik parametresi tedaviye olan glisemik yanıttır. İnsülin salınımı gliseminin düzelmesine rağmen bozulmaya devam eder.^{4,5} Buna göre, insülin tedavisinin zamanı sadece tanı ile ilişkilendirilebilir, tedaviye yanıt sadece glisemik değişiklikler ve ardışık tedavilere gereksinim yönünden değerlendirilebilir (Tablo 1).^{6-9,10,11}

İlkova ve ark. açlık kan şekeri (AKŞ) konsantrasyonlarını 160 mg/dl'den ve postprandiyal glukoz konsantrasyonlarını 200 mg/dL'den 3-6 haftalık diyet ve egzersize rağmen düşüremedikleri 13 yeni tanı konan hastayı 2 haftalık devamlı subkütan insülin infüzyonu [continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)] tedavisi için hastaneye yatırdılar.⁶ Hastanede ortalama AKŞ ve postprandiyal glukoz konsantrasyonları sırasıyla 218 ve 304 mg/dL ve glukozile hemoglobin düzeyleri "affinity" kromatografi ile %11 idi. Bir hasta CSII ile tatmin edecek düzeyde kontrol edilemedi ve erken yetersizliğe girdi. Kalan 12 hastada CSII kesildiğinde, taburculukları esnasındaki ortalama AKŞ ve postprandiyal glukoz konsantrasyonları sırasıyla 119 ve 133 mg/dL idi. Memnun edici kontrol; AKŞ ve postprandiyal glukoz konsantrasyonlarının sırasıyla 160 mg/dL ve 200 mg/dL'den daha az olması, 6. ayda 7 ve 1. yılda 6 hasta yeterli şekilde kontrol

TABLO 1: Yoğun başlangıç insülini veya oral ilaç tedavisinin, bunları izleyen ilaca gereksinim duyulmayan döneme etkisi.

Kaynak	No	Beden Kitle İndeksi	Bazal HBA1c (%)	Başlangıç Tedavi Tipi	Süre (gün)	Öglisemi (%)	
						6 ay	12 ay
6	13	NA	11	CSII	14	54	46
7	91	Obez olmayan	13.2	CSII	53	32	31
8	16	30.8	11.8	Bazal/bolus	14-21	NA	44
9	138	25	10.1	CSII	14	67	47
10*	124	25.1	9.8	CSII	28	NA	51
	113	24.4	9.7	MDI	28	NA	45
	94	25.1	9.5	Sülfonilüre/metformin	28	NA	27
11*	30	24.7	10.4	Premiks insülin	24 ayda yaklaşık 3 ay/30 ^a	80	62 (n= 16)
	30	25	10.4	Sülfonilüre		3	5 (n= 20)

CSII: Continuous subcutaneous insülin infusion (devamlı subkütan insülin infüzyonu).

^a: 29/30 öglisemiye ilaçsız erişemedi.

MDI: Multiple daily injections (Günlük çoklu enjeksiyon).

NA: Not available (Değerlendirilmemiş, belli değil).

altına alınabilmişti. Vücut ağırlığındaki değişiklikler iyileşme veya yetersizlik için bir gösterge değildi.

Park ve Choi hastaneye yatırdıkları 91 hastayı 2-8 hafta CSII ile tedavi etmiştir.⁷ Hastane yatışı öncesi olguların 47'si sadece diyetle 25'i oral hipoglisemik ajanla, 11'i sadece nötral protamin Hagedorn (NPH) ile, 8'i ise PH insülin ve oral hipoglisemik ajan kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Ortalama diyabet süresi 7.2 yıl, ortalama HbA1c düzeyleri ise hospitalize edildiklerinde %13.2 idi. Remisyon kriteri, sırasıyla ilaçsız olarak AKŞ ve postprandiyal glukoz konsantrasyonlarının 108 mg/dL ve 180 mg/dL'den daha düşük olmasının başarılması ve idame ettirilmesi idi. Bu, başlangıç CSII tedavisinden sonra hastaların %34'ünde, 6. ayda %32'sinde, birinci yılda ise %31'inde başarılmıştır. Remisyonun en önemli belirtecinin diyabetin süresi olması, sürpriz değildi. Sürenin bir yıl veya daha az, 2-5 yıl, 6-10 yıl, 11-15 yıl ve en az 16 yıl olduğu hastalarda remisyonlar sırasıyla, %62, %53, %22, %20 ve %0 olarak saptandı.

Ryan ve ark.,⁸ AKŞ 200 mg/dL'den fazla olan yeni tanı konmuş 16 hastaya 2-3 hafta bazal (NPH insülin)/bolus (regüler insülin) tedavisi uygulamıştır. Hastalar doz ayarlaması için çalışma doktorları ile günlük telefon temasındaydılar. İnsülin tedavisi öncesi ortalama AKŞ ve HbA1c düzeyleri sırasıyla 239 mg/dL ve %11.8 idi. İnsülin tedavisi bırakıldığında ortalama AKŞ konsantrasyonu 126 mg/dL idi. Bir yıl sonra 7 hasta ilaçsız kalabildi (6'sı glibürit, 2'si glibürit ve metformin, 1'i de tekrar insülin almaktaydı). Tüm grubun AKŞ ve HbA1c düzeyleri sırasıyla 121 mg/dL ve %6.6 idi. İlaçsız kalacakların yegâne belirteçleri insülin tedavisinin sonucunda erişilen daha küçük doz insülin (0.73'e karşı 0.32 unit/kg) ve daha düşük AKŞ konsantrasyonları (139'a karşı 106 mg/dL) idi.

Li ve ark. AKŞ konsantrasyonları 200 mg/dL'den daha fazla olan 138 yeni tanı konmuş hastayı hastaneye yatırmış ve 2 hafta CSII ile tedavi etmişlerdir.⁹ Hastaların yatış öncesi ortalama AKŞ, postprandiyal glukoz ve HbA1c düzeyleri sırasıyla 245 mg/dL, 342 mg/dL ve %10.1 idi. CSII tedavisinin amaçları sırasıyla AKŞ ve postprandiyal

glukoz konsantrasyonlarının 110 ve 144 mg/dL'den daha az olması idi. 12 hasta bu hedeflere ulaşmayı başaramadı. Başarılı olarak tedavi edilen 126 hastanın, taburcu olduklarında AKŞ ve postprandiyal glukoz konsantrasyonları sırasıyla 113 ve 155 mg/dL idi. Tüm ilaçlar stoplandı ve hastalar sadece diyet ve egzersiz ile takip edildi. Nüks, ayrı bir günde teyit edilmek şartıyla ya AKŞ'nin 126 mg/dL'den daha fazla olması veya postprandiyal glukoz konsantrasyonunun 180 mg/dL'den daha fazla olması olarak tanımlandı. Altıncı ayda 91 hasta hâlâ takip edilmekteydi. Bunların %67'si ilaca gereksinim duymadı. Birinci yılda 68 hasta hâlâ takipteydi. Bunların %47'si ilaca ihtiyaç duymadı. Sadece hafif derecede, fakat anlamlı düşük AKŞ konsantrasyonları ($p=0.035$) CSII sonrası birinci yılda remisyonun göstergesi oldu [121 ± 20 (SD)'ye karşı 110 ± 22 mg/dL], insülin dozlarında fark yoktu.

Chen ve ark. AKŞ'leri 300 mg/dL'den yüksek veya rastgele ölçülen glukoz konsantrasyonları 400 mg/dL'den fazla olan yeni tanı konmuş ardışık 50 Tip 2 diyabetli hastayı yatırarak insülin ile 10-14 gün boyunca yoğun şekilde tedavi etmiştir. Taburcu olduklarında 50 bireyin 30'u sürekli insülin tedavisine (bazı hastalar uzun süreli insülin tedavisini refüze edebilecekleri kaygısından dolayı yarıdan fazlası)^{12*} ve 20'si oral antidiyabetik ilaçlarla (obez hastalarda metformin ve bir zayıf hastada modifiye-gliklazid salınımlı [gliclazide-modified release (MR)] tedaviye randomize edildi. Altıncı ayda insülinle tedavi edilen gruptakiler de oral antidiyabetiğe döndürüldü. Başlangıçta hastaneye yatıştaki glisemik durum, yatışı takiben 6 ay insülin tedavisi sürdürülenlerle taburcu olurken oral ilaca döndürülenlerde benzerdi (Pik AKŞ konsantrasyonları sırasıyla 345'e karşı 329 mg/dL, pik rastgele ölçülen glukoz konsantrasyonları 527'ye karşı 483 mg/dL, HbA1c %11.9'a karşı %11.3 idi). AKŞ ve HbA1c düzeyleri taburculuktan sonraki ilk 6 ay boyunca insülin ile tedavi edilen hastalarda belirgin olarak düşüktü ve bunlar oral antidiyabetik tedaviye döndürüldükten sonraki 6 ay boyunca da böyle kaldılar. Halbuki ilk 6 ay boyunca uygulanan ortalama gliklazid MR dozu, maksimal doz olan 120 mg/gün'ün yarısından daha az (54.5 mg/gün) idi.

Her 2 gruba da takip eden 6 ay boyunca dozlar hakkında bilgi verilmemiştir.

Başlangıç insülin tedavisi ile bir sülfonilüreyi metformin ile birlikte veya metforminsiz uygulayan 2 çalışmada, uygulamayı takiben ilaçsız olarak elde edilen öglisemiye yakın değerlerin sürdürülebilirliği karşılaştırılmıştır. Weng ve ark. çok merkezli bir çalışmada, yeni tanı konan hastaları, hemen başlangıçta CSII ile tedavi edilecek şekilde, ki bunların 124'ü çalışmayı tamamlamıştır; veya günlük çoklu insülin enjeksiyonları [multiple daily injections (MDI)]; ki bunların da 113'ü çalışmayı tamamlamıştır; ya da oral ilaçlar (gliklazid ve/veya metformin) ki bunların 94'ü çalışmayı tamamlamıştır; ile tedavi edilecek şekilde randomize etmişlerdir.^{10*} Dozlar insülin grubunda günlük olarak, sülfonilüre/metformin grubunda ise 3 günde bir ayarlanmıştır. Randomizasyonda glisemik durum CSII, MDI ve oral ilaç gruplarında aşağıdaki gibi kıyaslanabilir şekilde idi: HbA1c sırasıyla %9.8, %9.7 ve %9.5, AKŞ konsantrasyonları sırasıyla 203 mg/dL, 207 mg/dL ve 194 mg/dL, 2. saat postprandiyal glukoz konsantrasyonları da sırasıyla 290 mg/dL, 315 mg/dL ve 299 mg/dL idi. Başarılı başlangıç tedavisi 2 hafta içerisinde, hedeflenen AKŞ veya 2. saat postprandiyal glukoz konsantrasyonlarının sırasıyla 110 mg/dL ve 144 mg/dL'den daha düşük olması olarak tanımlanmıştır. Başlangıç tedavisinden sonra glisemik kontrol yine 3 grup arasında aşağıdaki gibi kıyaslanabilir idi: AKŞ konsantrasyonları sırasıyla 119 mg/dL, 122 mg/dL ve 117 mg/dL; 2. saat glukoz konsantrasyonları sırasıyla 135 mg/dL, 146 mg/dL ve 148 mg/dL idi. Tedavi iki hafta daha sürmüş, sonra tüm tedaviler durdurulup hastalar sadece diyet ve egzersizle devam etmiştir. Nüks, bir hafta sonra teyit edilmek üzere AKŞ'nin veya ikinci saatteki postprandiyal glukoz konsantrasyonlarının sırasıyla 126 mg/dL ve 180 mg/dL'den daha yukarı olması olarak tanımlanmıştır. Altıncı ayda 3 grupta da remisyonlar (grafikten hesaplanan) sırasıyla %56, %48 ve %32 idi. Birinci yılda remisyonlar (metinde belirtilmiştir) sırasıyla %51, %45 ve %27 idi. Nüks olanlarda standart tedaviye geçilmiş ancak HbA1c düzeyleri birinci yılda orijinal olarak randomize edilen 3

gruptaki hastalardan (sırasıyla 6.4, 6.6 ve 6.7) farklı bulunmamıştır.^{13*}

Chandra ve ark. AKŞ konsantrasyonları 200 mg/dL'den fazla olan yeni tanı konmuş Tip 2 diyabetik hastalara insülin tedavisinin uzun dönemdeki olası faydalarını ve tedavi seçeneklerini açıklamış ve 30 katılımcıyı içeren her bir gruptaki hastaların sülfonilüre veya insülin arasında seçim yapabilmelerini sağlamıştır.^{11*} Sülfonilüreyi seçen hastalara günde 1 kez 60 mg gliklazid MR başlanmış olup, kahvaltıdan önce ve yatma zamanında kan şekereğini kendilerinin kontrol etmesi öğütlenmiştir. Ancak iki ardışık gün AKŞ 90 mg/dL'den daha düşük ise doz 30 mg'a azaltılmış ve bu dozda da AKŞ en az bir hafta 90 mg/dL'nin altında ise stoplanmıştır. Sonrasında AKŞ her 3 günde bir ölçülmüş ve iki kezden fazla 110 mg/dL'den fazla değerlerde bulunmuşsa gliklazid tekrar başlanmıştır. İnsülin rejimi; premiks 70/30 insülin olarak günde iki kez, kahvaltıdan önce 10 U ve akşam yemeğinden önce 6 U şeklinde uygulanmıştır. Hastalara her enjeksiyon öncesi kendi kendilerine kan şekereğini ölçebilmeleri ve eğer iki ardışık günde (her an telefonla ulaşılabilen çalışma doktoru ile konsültasyonda) 100 mg/dL'den daha az bulurlarsa dozu 2 U azaltmaları öğretilmiştir. Günlük doz 4 U'ya eriştiğinde ve AKŞ'nin 110 mg/dL'den daha az olması olarak tanımlanan ögliseminin 1 haftadan fazla sürmesi veya hastanın hipoglisemi belirtmesi durumlarında insülin bırakılmıştır. AKŞ konsantrasyonu 110 mg/dL'den fazla arttığında tekrar başlanmıştır. Remisyon, tedavi olmaksızın minimum bir aylık öglisemi olarak tanımlanmıştır. Başlangıç glisemisi olan %10.4 HbA1c düzeyleri ve her grupta AKŞ konsantrasyonlarının yaklaşık 250 mg/dL olması, insülin ve sülfonilüre gruplarında benzer idi. AKŞ konsantrasyonları her iki grupta 2-6 hafta içinde normale dönmüş ve eldeki mevcut çalışma verilerine göre 2 yıl boyunca benzer kalmıştır. AKŞ verileri ile uyumlu olan HbA1c düzeyleri, ilk olarak insüline başlanan hastalarda %6.8 ve sülfonilüre grubunda %6.2 olarak 6. ayda benzerdi. Ancak 6. ayda gliklazid alan 30 hastanın sadece biri (%3) remisyonunda iken, hemen insülin tedavisi başlanan 30 hastanın 24'ü (%80) remisyonunda idi. Birinci yılda sülfonilüre alan 20 hastanın 1 (%5)'i,

insülin grubunda 16 hastanın 10 (%62)'u remisyonunda kalmıştır.

“United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS)” çalışmasında yeni tanı konan diyabetli hastalar başlangıçta 3 ay sadece diyet almıştır.¹⁴ Hiperglisemik belirtileri devam edenler veya AKŞ konsantrasyonları 270 mg/dL'den fazla olanlar bu başlangıç tedavisinden sonra ya insülin (n=178) ya da bir sülfonilüre (n=231) almak üzere randomize edilmiştir. Ultralente insülin başlanmış, fakat eğer yemek öncesi veya yatma zamanındaki glukoz konsantrasyonları 126 mg/dL'den daha fazla ise günde 2 veya 3 kez kısa etkili insülin ya da günde 2 kez orta ve kısa etkili insülin enjeksiyonları kullanılmıştır. Başlangıç AKŞ konsantrasyonları 2 grupta da aynıydı (284 mg/dL), HbA1c düzeyleri de hemen hemen aynıydı (10.6 ve 10.5). Birinci yılda insülin ve sülfonilüre grupları arasında HbA1c düzeyleri açısından çok az fark vardı (%7'ye karşı 6.8).

Alvarsson ve ark. en az 1 ay sadece diyet ile tedavi edilen ve çalışmaya giriş öncesi 6 aydan fazla süre farmakolojik tedavi almamış 39 randomize Tip 2 diyabetik hastayı tanıdan sonraki 2 yıl içerisinde takip etmiştir.¹⁵ İnsülin (n=18) uygulanan ve glibenklamid (glibürit) (n=21) uygulananlarda başlangıç HbA1c düzeyleri sırasıyla %7.3 ve %6.9 idi. HbA1c düzeyleri insülin grubunda ortalama değerler her iki grupta da %7'den daha düşük kalacak şekilde 1. ve 2. yıllarda hafif derecede, fakat anlamlı olarak düşük kalmıştır. Fakat ortalama sülfonilüre dozu maksimum miktardan çok altda, sadece 3 mg/gün idi. Daha da ötesi bu çalışmada insüline değiştirmek için gerekli ölçüt, HbA1c düzeylerinin üst referans limitinden %3 daha fazla olması idi.

TARTIŞMA

Genel olarak başlangıçta insülin ile tedavi edilen yeni tanı konmuş Tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık yarısı insülini bıraktıktan sonra en azından bir yıl ilaçsız olarak öglisemiye yakın değerlerde kalabilmeyi başarmıştır (Tablo 1). Bu sonuçlara göre yeni tanı konan Tip 2 diyabetik hastalarda hemen insülin ile tedaviye başlamaya yönelinmeli midir? Bence birçok nedenden dolayı yönelinmemelidir.

İlk olarak insüline başlanan hastalar ya hastaneye yatırılmış veya doktorları ile günlük^{8,10} veya her iki günde bir temasta kalmışlardır.^{6,7,9,12} Bu en basitinden, şu an ki mevcut Batı medikal sisteminde mümkün değildir. İkinci olarak, yeni tanı konan, oral antidiyabetik (OAD)'ler ile tedavi edilen tip 2 diyabetik hastalar amaçlanan HbA1c değerlerine ulaşmış ve bunu devam ettirmişlerdir.^{10,11,14,15} Üçüncüsü, insülin hastayı kati olarak kontrol altında tutmasına rağmen insülin veya OAD başlandığında bunun hastaya veya doktora nelere mal olduğu kıyaslanmalıdır (Tablo 2). Her iki bölüm için oldukça belirgin farklılıklar vardır. Analog insülinler tartışılan çalışmaların çoğunda kullanılmadığı halde bunlar insülin tedavisine başlama gereksinimini değiştirmezler. Sonuçta uzun yıllar diyabeti olan hastalar genellikle hayatlarının geri kalanını da diyabetik olarak geçireceklerdir. Başlangıçta yoğun insülin tedavisinden sonra belirtilen süre sonrasında farmakolojik tedavi almak zorunda kalacak olan hastaların kısa bir süre ilaca gereksinim duymamasının klinik olarak ne kadar önemi olabilir?

Dikkat edilmelidir ki, bu yorumlar glisemik sonuçlarla kısıtlıdır. Fizyolojik sonuçlarla değil. İnsülin ile başlangıç tedavisinin mantığı bu tedavinin Tip 2 diyabetik hastalarda görülen pankreatik beta-hücre apoptozisinde artmayı engelleyebileceği inancıdır¹⁶ ve böylece daha yoğun tedaviler olmaksızın daha uzun periyotta metabolik kontrolün düzelmesinin sağlanmasıdır. Butler bu konuyu 2008 Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) Bilimsel Kongresi'nde tartışmış, burada beta-hücre apoptozis sıklığının Tip 2 diyabetik insanlarda arttığını teyit etmiştir. Ancak Tip 2 diyabetik hastaları insüline karşı OAD grubuna böldüğünde olguların subanalizinde insülin ile tedavi edilen hastaların daha düşük beta-hücresi apoptozuna sahip olduğunu gösteremedi. Üstelik, bu küçük sayıdaki gözlemler bu konuyu çözemez, çünkü insülin alanlar olasılıkla daha uzun süredir diyabetik idi ve daha fazla beta hücre disfonksiyonu vardı.

Yukarıda açıklanan başlangıç insülin tedavisi kullanılan bir dizi çalışmada, insülin salınımında bazı geçici korunmalar da gösterildiği halde, bunun klinik faydaları kanıtlanmamıştır. Bu, 4-9 yıl süre-

TABLO 2: Tedavinin başlangıcında doktor ve hastanın sorumlulukları.

Doktor
<p>İnsülin</p> <p>Aşağıdakileri öğret:</p> <ul style="list-style-type: none"> Farklı insülin preparatları Eylemlerin zaman seyri İnsülinin nasıl çekileceği (ve karıştırılacağı) Enjeksiyonun nasıl ve nereye yapılacağı Hipogliseminin anlatılması SMBG (ve tüm detayları) <p>Aşağıdakileri yap:</p> <ul style="list-style-type: none"> Uygun dozu bulmak için tedaviye başladıktan sonra sık iletişim Azalmış glukoz toksisitesi bazal insülin salınımını restore ettikten sonra doz azaltmak için yakın takip <p>Oral antidiyabetik ilaçlar</p> <p>Aşağıdakileri öğret:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipogliseminin tanınması (sülfonilürelerin) Hipogliseminin tedavi edilmesi (sülfonilürelerin) <p>Aşağıdakileri yap:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKŞ konsantrasyonlarını doz ayarlamak için başlangıçta her 2-3 haftada bir ölç Hasta temasını sürdür
Hasta
<p>İnsülin</p> <p>Aşağıdakileri yap:</p> <ul style="list-style-type: none"> Öğretim materyallerini öğren Önerilen insülin dozunu enjekte et Uygun zamanlarda SMBG uygula Doktor ile sık kontak kur <p>Oral antidiyabetik ilaçlar</p> <p>Aşağıdakileri yap:</p> <ul style="list-style-type: none"> Öğretim materyallerini öğren Önerilen dozları uygun zamanlarda yut Önerilen seferlerde AKŞ düzeylerini ölç

SMBG: Self-monitoring of blood glucose (kan şekerini kendi kendine ölçme).

AKŞ: Açlık kan şekeri.

since ortalama HbA1c düzeyleri %7'den düşük idame ettirilen 2000'den fazla hastada diyabetik retinopati veya nefropati gelişimi veya progresyonunda sanal yokluk ile belirgin bir tezat oluşturmaktadır.¹⁷⁻²¹ Sonuçta ADA insülin tedavisini şiddetli hiperglisemisi olan semptomatik Tip 2 diyabetik hastalara önermesine rağmen,²² bu şartlarda gerçekten gerekli değildir. Yüksek doz sülfonilüre bu hastaları insülin kadar^{11,14} hızlı bir şekilde kontrol altında tutacaktır.^{11,14,23} Şiddetli hiperglisemik yeni tanı konmuş tip 2 diyabetik hastalar bizim bölge hastanemizde sıklıkla hospitalize

edilmekte ve diyabet kliniğimizde ilk görüldüğünde insülin başlanarak kalıcı bir şekilde öglisemiye yakın (ve sıklıkla hipoglisemik) hale getirilmektedir. Dolayısıyla biz de artık ADA'nın önerdiği gibi insülini bırakmak ve onu metforminle değiştirmek zorundayız.²²

Farklı OAD'lerin risk/fayda profillerinin eşit olmadığı akılda tutulmalıdır ve daha da ötesi, insüline kıyasla bunların profilleri uzun süre içinde kısmen anlaşılır kalmıştır. Ancak erken insülin kullanımının başarılı olacağı ve zaman içinde destekleyicilerinin artacağı ya da hasta kaynak-

ları, para ve zamanı garanti edecek yeterli fizyolojik avantaj sağlayacağını kanıtları yoktur. Erken insülin kullanılması konusundaki çoğu çalışmada, glargin veya diğer uzun etkili analoglar kullanılmadığı halde bu insülinlerin kullanımı Tablo 2'de görülen konularda sorgulanmayacaktır.

SONUÇ

Bana göre OAD'ler Tip 2 diyabet tedavisi için başlangıç tedavisi olmalı ve HbA1c düzeyleri %7'nin altında kaldığı sürece devam edilmelidir. Bu hem doktor hem de hasta için daha kolaydır ve kontrol altında tutmak sıkıntılı değildir. İki²⁴ veya üç^{25-28,29} etkin OAD kombinasyonu ile yetersizlik oluşması durumunda, erken insülin tedavisi için uygun zamandır. Sıklıkla bu zamanda bile insülin tedavisi başlanmaz. Örneğin; OAD kombinasyonu kullanan geniş bir HMO'da (**Health Maintenance Organization** = Sağlık Korunma Organizasyonu) yaklaşık 1000 hastanın HbA1c'si insülin başladığında %9.2

idi.³⁰ OAD kombinasyonunda iken bu hastalar insüline başlamadan önce HbA1c %8'den fazla kalacak şekilde 30 ay, %7'den fazla kalacak şekilde 58 ay geçirdiler. Burada en büyük sıkıntı, hastanın insülin direncini ve dürüst olarak da ve olasılıkla daha önemli olarak doktorun direncini yenmektir. Maalesef klinik eylemsizlik mevcuttur ve maalesef bence niçin birçok Tip 2 diyabetik hastanın kontrolsüz kaldığının ana nedenidir. Hedef için tedavi ana amaçtır. Bu hedefe nasıl ulaşılacağı (tedavi yaklaşımının kuşkulu yan etkilerinin yokluğunda) önemsiz görünmektedir. Bizim hastalarımızda ve kendi kendimize hedefe erişebildiğimiz ve idame ettirebildiğimiz sürece bunu yapmak niçin zor olsun (niçin insülin kullanalım)? Mümkün olduğunca sorunu basit yoldan çözelim.

Teşekkür

Dr. Davidson Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından (U54-RR014616) desteklenmiştir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;

• özel ilgi uyandıran

** önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

- Retnakaran R, Drucker DJ. Intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Lancet* 2008; 371:1725-1726.
- American Diabetes Association Symposium. Early Insulin Treatment is Preferable in Type 2 Diabetes. National Meeting, San Francisco, 2008.
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15:815-819.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
- Levy J, Atkinson AB, Bell PM, et al. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Study. *Diabetes Med* 1998;15:290-296.
- Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20:1353-1356.
- Park S, Choi SB. Induction of long-term normoglycemia without medication in Korean type 2 diabetes patients after continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diab Metab Res Rev* 2003;19:124-130.
- Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1028-1032.
- Li Y, Xu W, Liang Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of b-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27:2597-2602.
- Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on b-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomized parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371:1753-1760.
- Yeni tanı konan tip 2 diyabetik hastalar yoğun olarak 1 ay insülin veya OAD ile tedavi edildi-ler ve tüm ilaçlar stoplandı. 1 yıl sonra insülinle tedavi edilen hastaların % 50'si OAD ile tedavi edilenlerin %25'i farmakolojik tedaviye gereksinim göstermedi.
- Chandra ST, Priya G, Khurana ML, et al. Comparison of gliclazide with insulin as initial treatment modality in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Tech Ther* 2008; 10:363-368.
- Yeni tanı konan tip 2 diyabetik hastalara insülin veya bir sülfonilüre başlandı. Her iki grupta açlık kan şekerleri 2-6 hafta içinde normale döndü ve 2 yıla kadar benzer kaldı.
- Chen H-S, Wu T-E, Jap T-S, et al. Beneficial effects of insulin on glycemic control and b-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 2008; 31:1927-1932.
- Bu çalışma şiddetli hiperglisemik yeni tanı konmuş diyabetik hastaların ilk yılları süresince HbA1c düzeylerini karşılaştırır, bu hastaların tümü 10-14 gün yoğun insülinle tedavi edildiler. Sonra yarısı 6 ay insüline devam etti ve OAD'e çevrildi. Oysa diğer yarısı başlangıç tedaviden sonra hemen OAD'e çevrildi. HbA1c düzeyleri 6 ay insülinle tedavi edilen grupta daha düşük idi (fakat OAD dozu ilk 6 ay süresince submaksimal idi ve ikinci 6 ayda kullanılmadı).

13. Xu W, Zeng L, Li Y, et al. Intensive insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2008; 372:717-718.
- Hastalar Ref. [10] da ilaçsız kalamayıp tedavi edildiler ve HbA1c düzeyleri original olarak insulin veya OAD ile tedavi edilen hastalarda 1. yılda benzer idi.
14. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* 1998; 128:165-175.
15. Alvarsson M, Sindkvist G, Lager I, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26:2231-2237.
16. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. b-Cell deficit and increased b-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52:102-110.
17. Skyler JS. Diabetic complications: the importance of control. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:243-254.
18. Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332:1251-1255.
19. Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000; 49:94-100.
20. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103-117.
21. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, et al. Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21:116-120.
22. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical 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* (in press).
- American Diabetes Association (ADA) tarafından tip 2 diyabetik hastalarda hipergliseminin tedavisi için konsensus algoritmi: bu hastalarda diyet ve egzersiz ile birlikte başlangıç metformin tedavisi önerilir.
23. Peters AL, Davidson MB. Maximal dose glyburide in markedly symptomatic patients with type 2 diabetes: a new use for an old friend. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2423-2427.
24. Hsia SH, Davidson MB. Combination therapy in type 2 diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*, 3rd ed Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. pp. 1177-1190.
25. Roy R, Navar M, Palomeno G, Davidson MB. Real world effectiveness of rosiglitazone added to maximal (tolerated) doses of metformin and a sulfonylurea agent: a systematic evaluation of triple oral therapy in a minority population. *Diabetes Care* 2004; 27:1741-1742.
26. Rosenstock J, Sugkoto D, Strange P, et al., on behalf of the Insulin Glargine 4014 Study Investigators. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006; 29:554-559.
27. Tran MT, Navar MD, Davidson MB. Comparison of the glycemic effects of rosiglitazone and pioglitazone in triple oral therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29:1395-1396.
28. Triplitt C, Glass L, Miyazaki Y, et al. Comparison of glargine insulin versus rosiglitazone addition in poorly controlled type 2 diabetic patients on metformin plus sulfonylurea. *Diabetes Care* 2006; 29:2371-2377.
29. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al., for the Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diab Obesity Metab* 2007; 9:733-745.
- Metformin ve glimepirid ile uygunsuz kontrol edilen ve ortalama bazal HbA1c düzeyleri % 8,3 olan hastalara sitagliptin eklenecek % 0,9 düşme saptandı.
30. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1535-1540.