

İnsülin analogları ile intensif insülin tedavisi ve inhale insülinler

Dr. Ahmet Çorakçı

GATA Endokrin Bilim Dalı, Ankara

Diabetes Mellitusun (DM) tedavisinin primer amacı sıkı glisemik kontrol sağlayarak kronik komplikasyonların gelişimini önlemek veya geciktirmektir. Tip 1 DM'de yapılan The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve Tip 2 DM'de yapılan The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) gibi en büyük ve uzun süreli çalışmalarla diğer daha küçük araştırmalarda sıkı glisemik kontrol ile özellikle mikrovasküler komplikasyonlarda belirgin azalmalar olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Sıkı metabolik kontrolün etkileri

HbA1c yi %1 Düşürmenin Etkileri

Tip 1 DM (DCCT)	
• Retinopati Riski	%35 ↓
• Nefropati Riski	%24-44 ↓
• Nöropati Riski	%30 ↓
Tip 2 DM (UKPDS)	
• Diyabete Bağlı Ölüm	%25 ↓
• Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite	% 7 ↓
• MI Riski	% 18 ↓
• Mikrovasküler Komplikasyon	% 35 ↓

Bu sıkı glisemik kontrol hedeflerini sağlayabilmek için hastaların intensif insülin tedavi stratejilerini benimsemelerine ve fizyolojik insülin paternini daha iyi taklit edebilecek insülin preparatlarına gereksinim vardır (Tablo 2). Ancak bu şartlar altında iyi glisemik kontrol parametrelerinden olan HbA1C < % 7.0 elde edilebilir ve intensif tedavinin en önemli problemi olan hipoglisemi azaltılabilir. Günümüzde bile diyabetli hastaların büyük çoğunluğu optimal diyabet tedavisini uygulamakta ve bunun sonucu olarak glisemik kontrolleri de olması gereken hedeflerin çok dışında kalmaktadır.

Tablo 2. Glisemik kontrol hedefleri (ADA kriterleri,2002)

Glisemik Kontrol Hedefleri

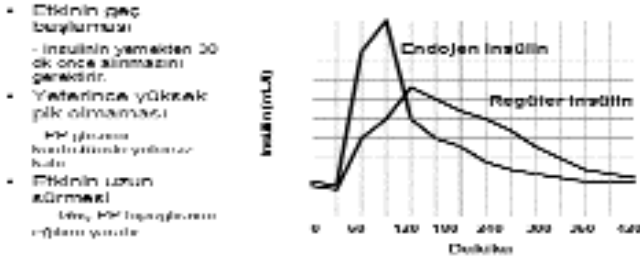
Biyokimyasal indeksler	Normal	Hedef	Tedaviyi değiştirme
Preprandiyal Plazma glukoz (mg/dl)	<110	90-130	< 90 >150
Bedtime plazma glukoz (mg/dl)	<120	110-150	<110 >180
HbA _{1c} (%)	<6	<7	<8

Sağlıklı kişilerde gıda alımlarına, egzersizlere, diğer fizyolojik ve psikolojik dalgalanmalara rağmen plazma glukozu gün boyunca normal sınırlar içerisinde (3.5-7.0 mmol/L veya 60-126 mg/dl) kalmaktadır. Yemeği takiben glukoz pik yapar ve genellikle 30-60 dakika sonra normale gelir. Hatta bazen 2-3 saat sonra normalin altına inebilir. Plazma insülin konsantrasyonları da benzer bir patern gösterir. Post-absorptif evrede endojen glukoz yapımı ve kullanımı birbirine eşittir. Açlık sonrası endojen glukoz yapımı düştüğü ve hepatik glukoz yapımı arttığı için erken insülin sekresyonuna ve buna uygun olarak glukagon süpresyonuna, normal ve postprandiyal glukoz homeostazisini sağlamak için gereksinim vardır. Tip 1 DM'de fizyolojik insülin sekresyonu bozulduğu için bütün amaç mevcut insülinlerle belirtilen fizyolojik insülin paterninin taklit edilmeye çalışılmasıdır.

Saf domuz ve insan insülin moleküllerinin kullanılan insülin preparatlarında büyük çoğunlukla bulunan insülin form olan heksamerik molekülleri oluşturmak için biraraya gelme potansiyelleri oldukça fazladır. İnsülin subcutan (sc) dokudan genellikle monomerik formda absorbe edildiğinden ve insan insülinlerinin enjekte edildiği sc.dokuda heksamerik moleküllerden dimerik ve monomerik moleküllere ayrışması yavaş olduğundan absorpsiyonları da yavaş olmaktadır. Bu nedenle regüler insülinlerin öğün öncesi sc. enjeksiyonları glukoz absorpsiyonunun erken fazında portal ve periferik plazma insülin konsantrasyonlarında normal artıştan daha az bir artış oluşmasına neden olur. Sonuç olarak kısa etkili regüler insan insülini öğünü karşılayacak yeterlilikte plazma insülin artışı yapamadığından öğünden 1-2 saat sonraki kan glukozu yükselecektir. Bununla birlikte sc. İnsülin enjeksiyonundan 4-5 saat sonra ise insülin absorpsiyonu devam ettiğinden uygun olmayan hiperinsülinemi ve hemen hemen öğün absorpsiyonu tamamlandığından dolayı da geç hipoglisemi riski artacaktır (Tablo 3). Böylece yeni geliştirilecek kısa etkili insülinlerin etkileri daha hızlı başlamalı ,pik etkileri aha hızlı olmalı ve etkileri daha kısa sürmelidir.

Diğer taraftan preprandiyal kısa etkili insülin preparatlarında bahsettiğimiz olumsuzlukların yanında bazal insülin tedavisi için kullanılan orta etkili NPH insülinlerde de fizyolojik olmayan istemediğimiz yönler

Tablo 3. Regüler insülinle ilgili sorunlar



vardır (Tablo 4);

1. Öğünler arasında ve gece boyunca bazal insülin seviyesi daha düşük olmalı, dalgalanma göstermemeli ve daha uzun etki süresine sahip olmalıdır.

2. NPH insülinde gördüğümüz insülin absorpsiyonunda % 20-30'lara varan günlük değişkenlikler olmamalı veya daha az olmalıdır.

3. NPH insülinde gece yapıldığında gördüğümüz takriben 3-8 saat sonraki hiperinsülinemi olmamalı ve buna bağlı olarak nokturnal hipoglisemi daha az görülmelidir.

Yukarıda belirtildiği gibi daha fizyolojik insülin pater-nini sağlayabilmek için geliştirilmiş olan, mevcut kon-vansiyonel kısa ve uzun etkili insülinlerin istemediği-miz yönlerini içermeyen dünyada ve ülkemizde kulla-nılan insülin analoglarının özelliklerinden bahsetmek-te yarar görmekteyiz.

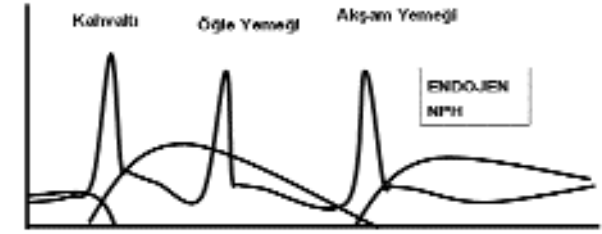
Kısa etkili insülin analogları

Rekombinant DNA teknolojisi ile regüler insan insülin molekülündeki aminoasitlerin yer değiştirmesi veya aminoasit ilavesi ile elde edilirler. Bu yapısal değişiklik analog insülinin etki profilini değiştirirse de insülinin reseptöre bağlanmasında ve diğer biofizyolojik özelliklerinde bir değişiklik oluşturmaz.

İnsülin lispro (lysB28, ProB29-human insulin)

Bilindiği gibi insülin, 21 aminoasitli A zinciri ile 30 aminoasitli B zincirini içeren heterodimer yapısındadır. Daha önce de bahsedildiği gibi insülin molekülleri heksamer ve dimer formlarını oluşturmak üzere biraraya gelme özelliğine sahiptir. İnsüline yapısal benzerliği olan fakat bu şekilde biraraya gelme özelliği olmayan insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile ilgili çalışmalardan esinlenerek insulin lispro'daki aminoasit değişikliği yapılmıştır. İnsülin lispro, insülinin B zinciri 28inci pozisyonundaki prolinin 29uncu pozisyonundaki lizin'le yer değiştirmesi sonucu elde edilmiştir. Bu değişiklik sonucu moleküllerin biraraya gelme özelliği azaldığı için insulin lispro sc. olarak daha hızlı absorbe edilir. İnsülin reseptörüne regüler insan insülinine benzer şekilde bağlanırken, IGF-1 reseptörüne biraz daha fazla afinite gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 4. NPH insülinle ilgili sorunlar



- Stabil, plato tarzı etki sağlanmaması (Enjeksiyondan 3-4 saat sonra pik)
- Birçok ve zamana bağlı absorpsiyon farklılıkları

Yapılan çalışmalarda herhangi bir toksik etkiye rastlanmamıştır. İmmünolojik potansiyeli ve mitojenik etkisi insan regüler insülininden farklı değildir. Etkisi regüler insüline göre daha çabuk başlar, pik etkiye daha hızlı ulaşır ve etki süresi daha kısadır. Öğünlerden hemen önce verilebilmesi pratik bir kolaylık sağlar.

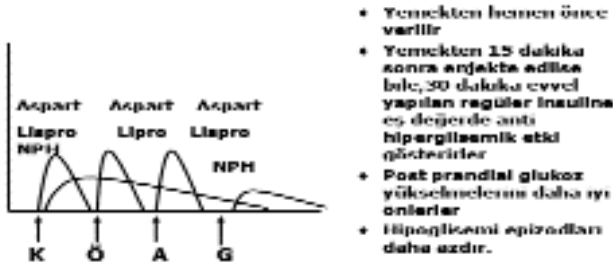
İnsülin aspart

Rekombinant DNA teknolojisi ile insülin molekülünün B zincirinin 28inci pozisyonundaki prolinin negatif yüklü aspartik asitle yer değiştirmesi ile elde edilmiştir. Bu değişiklik sonucu normalde var olan B 23'deki glisin aminoasidi ile arasındaki monomer-monomer ilişki bozulmuş olur. Diğer taraftan B 28'deki negatif yüklü aspartik asit, B 12'deki glutamik asidin uzaklaştırılmasını artırır. Bu değişiklikler sonucu insulin lispro'da olduğu gibi moleküllerin biraraya gelerek heksamer yapıyı oluşturma potansiyeli azalır. İnsülin aspartın sc. enjeksiyonundan hemen sonra heksamer moleküller süratle dimer ve monomer yapıya dönüşür. Bu durum sc. İnsülin absorpsiyonunun başlaması için kritik bir oluşumdur. Böylece insülin aspart süratle absorbe olur ve dolaşıma geçer. Normal insülinin aminoasit sıralamasındaki bu değişiklikler insülinin kimyasal ve fiziksel özelliklerini değiştirirken biyolojik etkilerini değiştirmez. İnsülin aspart, normal insan insülinine benzer şekilde insülin reseptörüne ve IGF-1 reseptörüne bağlanma özelliğini gösterir. İnsülin aspart'ta insulin lispro'da olduğu gibi doğal insüline eşdeğer fizyolojik aktivite gösterir ve kan glukozunu düşürücü etkileri de eşittir. Çalışmalarda herhangi bir toksik etkiye rastlanılmamıştır. Mitojenik ve immünojenik özellikleri normal insan insülininden farklı değildir. İnsan regüler insülininden en önemli farkı, insülin lisproya benzer şekilde etkisinin hızlı başlaması, pik etkisinin çabuk olması ve etkisinin kısa sürmesidir (Tablo 5).

Uzun etkili analoglar

Gece saatleri boyunca bazal insülin ihtiyacının karşılanması oldukça güçtür. Tip 1 DM'li hastalarda gece boyunca insülin gereksinimleri değişkendir. Gece yarısı ile saat 03⁰⁰ arası insülin gereksinimi daha azdır. Oysa ki 04⁰⁰ - 07⁰⁰ saatleri arasında ise hepatik insülin

Tablo 5. Süratli etkili analogların özellikleri



- Yemekten hemen önce verilir
- Yemekten 15 dakika sonra enjekte edilse bile, 30 dakika evvel yapılan regüler insulina eş değerde anti hiperglisemik etki gösterirler
- Post prandial glukoz yükselmelerini daha iyi önlerler
- Hipoglisemi epizodları daha azdır.

sensitivitesinde azalma nedeniyle insülin gereksinimi takriben % 30 kadar daha fazladır. Bu nedenle sc. olarak enjekte edilen ideal uzun etkili insülin preparatları gecenin ilk yarısında daha az sonraki yarısında daha fazla olacak şekilde değişken insülin verebilmelidir. Bu amaçla daha sonra bahsedilecek olan devamlı subkutan insülin infüzyon sistemi (CSII) ile değişen oranda insülin verilmesi sağlanmaktadır.

Daha öncede bahsedildiği gibi halen kullanılan orta ve uzun etkili insulin preparatları olan NPH, lente veya ultralente insulinlerin sc. etkileri ile ilgili 3 majör eksiklik mevcuttur;

1. Fizyolojik gereksinimin aksine NPH ve lente insulin sc. enjeksiyondan 4-5 saat sonra oluşan erken pik etkiyi gösterirler.
2. Pik etkiden 5-6 saat sonra ise bu insulinlerin etkileri ortadan kalkar, yani etkileri fizyolojik ihtiyaçtan kısa sürmektedir. Eğer NPH veya lente gece sc.olarak yapılsa bu sefer insulin gereksiniminin azaldığı gece yarısı ile saat 02⁰⁰ arasında pik etkileri nedeniyle hiperinsulinemi ve nokturnal hipoglisemi ortaya çıkar.
3. NPH ve lente ile ilgili diğer bir farmakokinetik bozukluk, sc. enjeksiyondan sonra absorpsiyonda görülen büyük değişkenliktir.

İşte bu eksiklikleri gidermek ve daha fizyolojik bazal insulin gereksinimini karşılamak düşüncesi ile ülkemizde henüz bulunmayan uzun etkili analoglar geliştirilmiş ve kullanılmaktadır.

Insulin Glargine (HOE 901)

İnsan insulininde yapılan iki değişiklikle insulin glargine elde edilmiştir. İlk olarak 2 pozitif yüklü aminoasit (iki arginin) insulinin B zincirinin C-terminaline eklenmiştir. Böylece insulinin izoelektrik noktasının PH'ı 5.4'ten 6.7'ye yani nötrale kaydırılması sc. dokunun fizyolojik PH'ında daha az solubil hale gelmesini sağlamıştır. İkinci değişiklik ise analogun stabilitesini sağlayacak şekilde A21'deki asparagin'in glisin ile yer değiştirmesidir. Bu şekilde moleküldeki değişiklikler sc. enjeksiyon yerinde insulinin presipitasyonu ve kristalizasyonu sağlanarak absorpsiyonu gecikmekte ve etkisi uzamaktadır. Insulin glargine, berrak ve asidik solüsyon şeklinde olduğu için regüler insulin gibi nötr

ral PH'da hazırlanmış insülinlerle karıştırılmaz. İnsulin glargine, NPH'dan çok daha yavaş ve uzun etkili dir. Nispeten düz bir etki profiline sahip olduğundan ve pik etkisi görülmediğinden hipoglisemi etkisi daha azdır. Çok daha az plazma insulin ve glukoz değişikliklerine neden olur.

Insulin Detemir (NN 304)

Solubil insulin etkisini uzatmanın diğer bir yolu da albumin gibi serum proteinlerine bağlanmayı artırıcı bir değişikliğin yapılmasıdır. Bir kaç yıl kadar önce bu düşünceden hareketle diğer bir uzun etkili insulin analogu detemir insulin (LysB29, Ne-tetradeconyl, desB30 human insulin) geliştirilmiştir. İnsulin detemir, satüre yağ asit bağlanmış LysB29'un ε-amino grubunun asilasyonu ile elde edilmiştir. Bu değişiklik albuminin insuline reversibl olarak bağlanmasını sağlar ve insulinin sc. dokudan asorbsiyonunu yavaşlatır. Absorpsiyonda yavaşlama muhtemelen molekülün büyüklüğüne bağlıdır. Doğal insülinlerde olduğu gibi çinko ile fenol içerir ve büyük oranda heksamer yapıda bulunur. Yapısında bulunan yağ asit yan zinciri, heksamerin ayrışmasını ve absorpsiyonunun gecikmesini sağlayan heksamer yapının agregasyonuna katkıda bulunur. Monomerik durumda, LysB29'a bağlanmış C-14 yağ asit zinciri ile albumine bağlanır. Böylece sc. enjeksiyon yapıldığında serbest insülin detemir konsantrasyonunda belirgin azalma sağlar. İnsulin detemirin sadece serbest fraksiyonu biyolojik olarak aktif olduğundan, albumine bağlanma ve albuminden analogun yavaş ayrılmasının sonucu olarak kan glukozunu düşürücü etkisi daha fazla devam eder. Solubil formda olması nedeniyle homojen bir dağılım gösterir ve enjeksiyondan önce preparatın hafif olarak sallanması gerekmez. İnsulin glargine gibi NPH'dan daha uzun etkilidir ve ondan çok daha düz bir etki profiline sahiptir. Detemir insulinin albumine bağlanması plazma yağ asit konsantrasyonunu arttıran heparin, betaagolist gibi ilaçlarla serum albumine bağlanma afiniteleri yüksek olan sulfonilüreler, diazepam gibi ilaçlarla bir etkileşimi saptanmamıştır. Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda 0.3-0.6 Ü/kg. NPH'a göre etkisi %25-35 daha azdır. Bu durum insulin reseptörüne bağlanma afinitesinin düşük olmasına bağlıdır. Yine IGF-1 reseptörüne bağlanma afinitesi de düşüktür.

NPH insulinin regüler insulinle karışımı pratikte çok kullandığımız bir yöntemdir. Böyle bir karışım insulinlerin farmokinetik özelliklerini değiştirmez. 1980'li yıllardan itibaren de hazır karışımlar kullanılmaya başlamıştır. En yaygın kullanılan şekli 30/70 karışımıdır. Lispro ve aspart insulin gibi kısa etkili analogların pik etkisinin hızlı oluşması ve etki süresinin kısa olması nedeniyle öğünler arasında hiperglisemi görülmekte ve 2-4 Ü gibi düşük doz NPH insulin kullanımını gerekli kılmaktadır. Böylece konvansiyonel in-

sulin karışımlarında olduğu gibi analog insulin karışımlarında geliştirilmiş ve ülkemizde de kullanılmaktadır. Bu hazır karışımlar 25/75, 50/50, 75/25 oranında lispro insülin ile nötral protamin lispro (NPL) ile hazırlanmıştır. Yine hazır karışım insulin aspart (%30) ve bunun protaminle suspansiyonu olan bifazik insulin aspart 30 kullanıma girmiştir. Bu analog karışımları daha ziyade tip 2 DM'da olmak üzere tip 1 DM'de de kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda konvansiyonel insulin karışımlarından glisemik kontrol açısından belirgin üstünlükleri saptanamamış ise de hipoglisemisinin daha az görüldüğü ileri sürülmektedir.

Günlük diyet ve egzersiz programlarına uyan hastalarda birçok farklı insulin tedavi rejimleri hiperglisemiye etkin bir şekilde kontrol edebilir. Yapılan bir çalışmada tip 1 DM'li 10 hastada; lente ve regüler insulinin birlikte kullanıldığı ikili insulin enjeksiyon rejimi ile sabah-akşam ultralente ile birlikte öğleyin regüler insulinin yapıldığı üçlü insulin enjeksiyon rejimi ve CSII'den ibaret olan 3 farklı insulin enjeksiyon rejimleri karşılaştırıldığında; her 3 rejiminde kan glukoz kontrolünde benzer iyileşmeler sağladığı ve HbA1C'de benzer düşmeler görüldüğü saptanmıştır.

Bu nedenle herhangi bir insulin tedavi rejiminin seçimi genellikle hastaya ve doktorun terihine bağlıdır. Temel fizyolojik gereksinimler; stabil bazal insulin sağlanması (orta-uzun etkili insulinle veya CSII ile) ve buna ek olarak öğün önceleri ayarlanabilir dozda regüler insulin verilmesidir. Bu şekilde önerilen tedavi modeli tüm tip 1 DM'li hastalarla ve muhtemelen tip 2 DM'li hastaların bir çoğuna uygulanabilir. Tip 2 DM'de insulin rezistansı önemli rol oynadığı için bu hastalarda kilo verilmesi ve regüler egzersiz ilk tercih edilecek tedavi yöntemi olmalıdır. Her ne kadar intensif insulin tedavisi tip 1 DM'lilerde belirgin olarak tip 2 DM'lilerde de muhtemelen faydalı bir yöntem ise de bu rejimle ilgili bazı olumsuzlukları da göz önünde tutmalıdır. Bu olumsuzlukların başlıcaları;

1. Intensif insulin tedavisi uygulanan hastaların diyet, insulin verilmesi ve kan glukoz izlenmesine çok daha fazla efor sarfetmesi gerekmektedir.
2. Tip 1 DM'li hastalarda bu rejimde hipoglisemi insidansı 3 kat daha fazladır.
3. İnsuline bağlı kilo alma bu tedavi rejimini uygulayan hastaların uyumunu zorlaştırmaktadır (özellikle bayan hastalarda).

İntensif insulin tedavi (İİT) rejimine karar verilen hastaya bunun günde bir kaç kez insulin enjeksiyon sistemi ile mi yoksa CSII ile mi yapılacağı yine hasta ve doktorun tercihinine bağlıdır. Yapılan birçok çalışmada glisemik kontrol üzerine etkinlik, hipoglisemi sıklığı ve hasta yaşam kalitesine etkisi yönünden bu iki intensif insulin tedavi rejimleri arasında belirgin fark bulunamamıştır.

Multibl insulin enjeksiyon rejimi (MDI, bazal-bolus insülin tedavisi)

Daha önce belirtildiği gibi kısa ve uzun etkili insulin analoglarının geliştirilmesi ve bunların konvansiyonel insulin tedavi rejimlerine olan avantajları sayesinde hem postprandiyal hipergliseminin daha iyi kontrol altında tutulabilmesi ve hem de bazal insulin ihtiyacını fazla hipoglisemiye yol açmadan sağlayabilmeleri nedeniyle insulin analogları ile yapılacak İİT'nin daha iyi glisemik kontrol sağlaması mantıksal gözükmektedir.

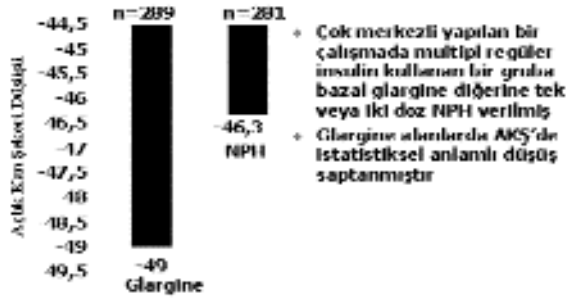
Kısa etkili insulin analogları öğünden hemen önce verildiklerinde, öğünden 30 dakika önce veilen regüler insan insulinine göre postprandiyal glukoz dalgalanmalarını daha iyi regüle ederler. Kısa etkili analogların hemen yemek önce alınması önerilmekle birlikte yemekten 15 dakika sonra alınsa bile regüler insuline benzer antihiperglisemik etki yapmaktadırlar. Yine analoglarda absorpsiyon farklılıkları hem iejeksiyon yerlerine göre ve hem de kişiler arasında daha az olmaktadır. Gerek pregestasyonel ve gerekse de gestasyonel diyabetli hastalarda daha iyi glisemik kontrol sağladığı ve fetüs üzerine herhangi bir yan etkisi olmadığı saptanmıştır. Farmokokinetik farklar nedeniyle eğer hasta erken postprandiyal periyotta (1-3 saat) egzersiz yaparsa analog dozu % 20-30 arasında azaltılmalı, ancak geç periyotta (3-5 saat) yaparsa doz azaltılması gerekli değildir.

İntensif insulin tedavi rejiminde regüler insulin kullanan tip 1 DM'li hastalar insulin lispro'ya transfer olduklarında % 40 oranında daha az ara öğün aldıkları ve ara öğün kalorilerinin en az % 50'sinin ana öğünlerle kaydırıldığı görülmüştür.

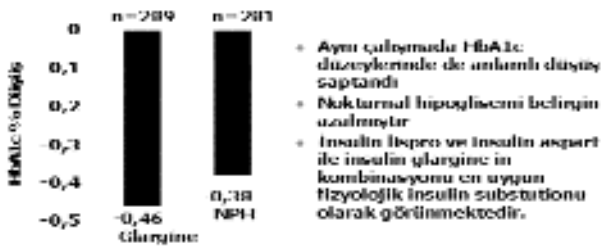
İnsulin lispro ve aspart insulinle tip 1 DM'lerde ve özellikle de çocuklarda yapılan birçok çalışmada öğünlerden hemen önce kısa etkili analoglara birkaç ünite (2-4 Ü) NPH insulin eklendiğinde, öğünlerden önce regüler insulin ve gece yatarken NPH verilen intensif insulin rejimleri karşılaştırıldığında analoglara NPH eklenen grupta daha iyi glisemik kontrol sağlandığı ve hipogliseminin daha az görüldüğü belirlenmiştir. Özellikle iki öğün arası 4 saatten fazla olduğunda, lispro veya aspart insuline ilaveten her öğünde birlikte düşük doz NPH eklenmezse öğünler arasında belirgin hiperglisemi görüldüğü vurgulanmaktadır.

Diğer taraftan glargine ve detemir insulinin NPH'a göre daha önce bahsedilen özellikleri nedeniyle bazal insulin tedavisinde ideal gibi gözükmektedir. Nitekim İİT rejimi içerisinde tip 1 DM'lilerde yapılan birçok çalışmada; öğünlerden önce günde 3 kez regüler insulin ve gece yatmadan önce ve/veya sabah olmak üzere günde 1-2 kez NPH insulin kullanan hastalarda NPH insulinler yerine uzun etkili analog kullananlarla kar-

Tablo 6a. Glargine insülinin AKŞ'ye etkisi



Tablo 6b. Glargine insülinin HbA1c'ye etkisi



şılaştırıldığında, insülin glargine veya detemir insülin kullananlarda daha iyi glisemik kontrol sağlandığı ve daha az hipoglisemi görüldüğü saptanmıştır (Tablo 6 a ve b, Tablo 7).

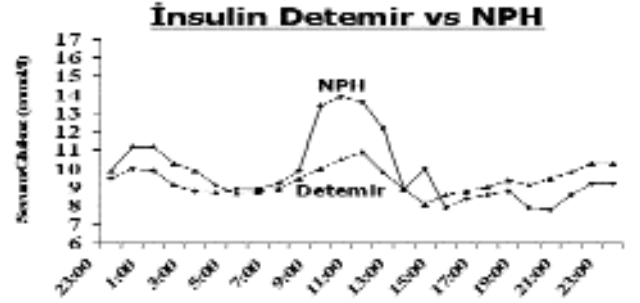
Fizyolojik insülin paternini en iyi taklit edebilecek kombinasyon tahmin edilebileceği gibi kısa etkili analoglarla uzun etkili analogların kombinasyonudur. 448 tip 1 DM'li hastalarda 6 ay süre ile yapılan çok merkezli bir çalışmada; İT rejimi içerisinde öğünlerden hemen önce insülin aspart ve gece yatarken NPH alan hasta grubu, insülin asparta ilaveten NPH yerine insülin detemir alan grupla karşılaştırılmıştır. Sonuçta her iki tedavi grubunda da HbA1C benzer bulunurken açlık plazma glukozunun analog grubunda daha düşük seyir gösterdiği, nokturnal hipogliseminin daha az olduğu (Detemir % 22 → NPH % 34), analog kullananların daha az kilo aldığı ve kan glukozundaki kişisel fluktuasyonların daha az olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan hastaların bazal günlük detemir insülin doz gereksinimlerinin NPH'a göre ortalama 3.8 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde yine tip 1 DM'li-lerde insülin aspart yerine lispro insülin ve detemir yerine insülin glargine kullanılarak yapılan ve gece NPH insülinle karşılaştırılan ve benzer sonuçlar bulunan çalışmalar olduğu gibi günde iki kez sabah ve akşam veya gece yatmadan önce insülin glargine verildiğinde daha iyi glisemik kontrol sağlandığı bildirilmektedir.

CSII (Devamlı Sc. insülin infüzyonu -insülin pompa tedavisi)

1980'li yıllardan itibaren sık kullanılır hale gelen insülin pompa tedavisinin daha sonraları önemi biraz

Tablo 7. Detemir insülinin serum glukoz üzerine etkisi



azalmış ve son yıllarda ise daha emniyetli ve daha küçük boyutta pompaların yapımı ile tekrar tercih edilebilen alternatif intensif insülin tedavi yöntemi olmuştur. CSII'de sadece hızlı etkili konvansiyonel ve analog insülinler (regüler, lispro ve aspart insülin) kullanılabilir. Çeşitli büyüklükteki insülin pompalarıyla bazal insülin şeklinde total günlük dozun %60'ı, geri kalanı ise öğün önceleri bolus halde post-prandiyal hiperglisemiye regüle etmek için verilebilir. Genellikle konvansiyonel insülin rejiminden pompa tedavisine geçerken bazal doz, kullanılan orta etkili insülin dozundan düşük olmalıdır. CSII tedavisi ile ilgili çok merkezi yapılan çalışmalarda lispro kullananlarda regüler insüline göre daha iyi glisemik kontrol sağlandığı (HbA1C'de % 0.3'lük düşme, post-prandiyal glisemi değerlerinde 25 mg/dl'lik bir düşme) ve ağır hipoglisemi epizotlarının daha az görüldüğü (lispro % 3.1 → regüler % 4.4) saptanmıştır.

CSII tedavisi, insülin replasmanının en fizyolojik formudur. Bu tedavi modeli ile analogların kullanılmasıyla daha az hipoglisemi görüldüğü gibi daha az günlük insülin gereksinimi olmaktadır. Ayrıca yine bu tedavi yöntemi ile kan glukozunda günlük fluktuasyonlar azalmakta, hasta daha az kilo almakta ve daha iyi yaşam kalitesine ulaşabilmektedir.

Devamlı glikoz izleme sistemleri gibi (glucowatch) glukozu monitörize eden yeni tekniklerin geliştirilmesi ile birlikte intensif insülin tedavisi hasta ve hekime yaşam kalitesinin artırılması ile birlikte daha iyi glisemik kontrol sağlama şansını vermektedir.

İnhale insülinler

İnsülinin pulmoner yolla verilmesi 1920 yılından beri üzerinde durulan ve halen de geliştirilmeye çalışılan insülin tedavi yöntemlerinden birisidir. Gelecekte preprandiyal monomerik insülin enjeksiyonlarına alternatif olarak intrapulmoner inhale insülinlerin kullanımı büyük bir olasılıkla karşımıza çıkacaktır. Akciğer alveolleri insanın vücut düzeyinin 70 katı olan, 100 m²'den daha büyük yüzey alanı ile protein absorpsiyonu yapabilecek büyük bir kapasiteye sahiptir. İnhalasyon için mekanik ve elektronik kontrollü cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazlarda kullanılan insülinin ab-

sorbsiyonunu; partikülün büyüklüğünün (optimal çap 1-3 µm), inhalasyon hızının ve inhale edilecek insülinin pozisyonunun etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Burada kullanılan insülin kuru toz veya solüsyon halinde hazırlanarak cihazlar tarafından aerosol şekline getirilmektedir. İnsülin inhale edildikten sonra pik etkisi ve plazma insülin konsantrasyonu takriben 30 dakikadır. Böylece inhale insülinler plazma insülin konsantrasyonunda çok hızlı bir artışa neden olmakta ve etkisi subkutan insülin lispro veya asparta benzer şekilde görülürken subkutan regüler insülinlerden daha hızlı bir etki oluşturmaktadır. Bununla birlikte inhale insülinlerin biyoyararlılığı, her ne kadar insülin absorpsiyon artırıcı eklenmesi ile biraz artırılabilir ise de takriben % 10-30'dur. İn hale insülinlerin uzun etkili formları yapılmaya çalışılmakta ise de kısa etkili olmaları nedeniyle her öğün öncesi verilmesi en uygun yöntemdir. Astım hastalığının inhale insülin absorpsiyonunu azalttığı, sigara içmenin ise biyoyararlılığı arttırdığı bazı çalışmalarda belirtilmektedir.

1980'li yıllardan itibaren yapılan birçok çalışmada aerosol şeklinde kullanılan tek doz insülinin iyi tolere edildiği ve inhale edilen dozun %10-30'unun absorbe edildiği ortaya konmuştur. Pulmoner insülin kullanımını daha iyi düzeye getirmek için daha önce de belirtildiği gibi kuru toz halindeki insülini aerosol şekle getirecek aerosol cihazları geliştirilmiştir. Aerosol insülinin toz şekli; 1 mg ve 3 mg rekombinant insülin, 5 mg mannitol, glisin ve sodyum sitrattan oluşmaktadır. Bu yöntemde 5 dakika inhalasyon, 5 dakika solunumu tutma ve 4 dakika aerolizasyon olarak planlanmaktadır. Bu şekilde hastalar bir inhalasyonda 3 veya 9 Ü subkutan insüline eşdeğer dozda insülin almaktadırlar. Hastalar her öğün öncesi aerosolü bolus olarak inhale ederler ve 1 veya 2 inhalasyonla 1, 2, 3 veya 4 mg'a eşdeğer olarak 3, 6, 9 veya 12 Ü subkutan insülin verilmiş olmaktadır. Tip 1 diabetli hastalarda bu sisteme uygun olarak yapılan bir çalışmada öğün önceleri günde 3 kez inhale insülin ve gece yatarken ultralente insülin verilen hasta grubu, inhale insülin yerine regüler insülin verilen hasta grubuyla karşılaştırıldığında, 12 hafta sonunda her iki hasta grubunda hedeflenen glukoz ve HbA1C değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yine AKŞ, postprandiyal plazma glukozu konsantrasyonları ile hipoglisemi sıklığında her iki grup arasında önemli bir fark bulunmazken, inhale insülinin iyi tolere edildiği ve akciğer fonksiyonları üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı saptanmıştır. İnsülin kullanılan tip 2 diabetli hastalarda yapılan başka bir çalışmada da insülin enjeksiyonu yerine inhale insülin kullanıldığında HbA1C'de hafif bir düşme gözlenirken, hipoglisemi de ise hafif bir artış olduğu tespit edilmiştir.

Son yıllarda aerosol teknolojide ilerlemeler sayesinde daha küçük partikülleri etkili bir şekilde verebilen insülinin likit formunu aerosol şekle getirebilen AERxiDMS (insülin diyabet tedavi sistemi, Exubera, Aerodose ve Technospheres) adı ile bilinen inhale insülin sistemleri geliştirilmiştir. Diyabeti olmayan sigara içenlerde, astma hastalığı olanlarla sağlıklı kişilerde inhale insülinin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmalarda AERxiDMS ile verilen inhale insülinlerin iyi tolere edildiği, hafif derecede hipoglisemi dışında önemli bir yan etki gözlenmediği, sigara içenlerde insülin absorpsiyonu artarken, astma hastalığı olanlarda ise sağlıklı kişilere göre absorpsiyonda azalma olduğu bildirilmiştir.

İnhale insülinlerin hem kuru toz ve hem de likit aerosol şekliyle yapılan birçok çalışmalara ve çeşitli tiplerde inhaler cihazların geliştirilmesine rağmen insülin analogları veya regüler insülin yerine rutin bir alternatif tedavi olarak kullanılabilimleri için daha geniş çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayım. Diğer taraftan kısa süreli çalışmalarda akciğer fonksiyonlarında herhangi bir olumsuz etki rapor edilmemiş olmasına karşın uzun süreli kullanım sonuçlarının ne olacağı bilinmemektedir.

Kaynaklar

1. Bolli GB, Marchi RRD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 1159-1167, 1999.
2. Raskin P et al. 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2000; 23: 1666-1671.
3. Hamann A et al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner or bed time administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2003; 26: 1738-1744.
4. Vague P et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes care* 2003; 26: 590-596.
5. Robert H N, Sunder RDM et al. Inhaled insulin using the AERxi Insulin Diabetes Management System in Healthy and Asthmatic subjects. *Diabetes Care* 26:764-769, 2003.
6. Himmelmann A, Jendle J, et al.: The Impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care* 26:667-682, 2003.
7. Gerber RA, Cappelleri JC, Kourides IA, inhaled insulin in patient with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes care* 24:1556-1559, 2001.