

Kronik Böbrek ve Diyaliz Hastasında Diyabet Tedavisi

İNSÜLİN TEDAVİSİ

Prof. Dr. Hüseyin Çeliker

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nefroloji Bilim Dalı

ELAZIĞ

İnsülin Tedavisi - Giriş

- Diabetes Mellitus (DM): kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve diyaliz tedavisinin en sık nedeni
- İlaçlar, diabetes mellitusun akut ve kronik komplikasyonlarını azaltarak hastaların yaşam kalitesini artırır
- Renal fonksiyon bozukluğunda, GFR azalması sonucu ilaç ve metabolitlerinin birikimi olur

İnsülin Tedavisi - Giriş

- Böbrek insülin metabolizmasında rol alırken aynı zamanda onun hedef organıdır
- KBY karbonhidrat ve insülin metabolizmasında bir çok değişikliğe yol açar
 - Temel patoloji insülin eksikliği ya da insülin rezistansıdır (IR)
 - IR ve hiperinsülinemi, beraberinde hipertansiyon ve diabetes mellitus olduğu için metabolik sendrom ile ilgili olabilir

İnsülin ve Böbrek

- İnsülin yarılanma süresi 3-5 dakikadır
- Plazma proteinlerine bağlanmaz
- Açlıkta 0.5-1.0 Ü/saat hızında salınır
- Besin ile sekresyon 3-10 kat artar. Total 18-32 Ü/gün
- İnsülinin % 40-50'i KC ilk geçişinde yıkılır. Sistemik insülinin % 30-80'i, eksojen insülinin tamamı böbrekte yıkılır
- Proksimal tubuluslerde yıkım olur. % 1 idrara geçer

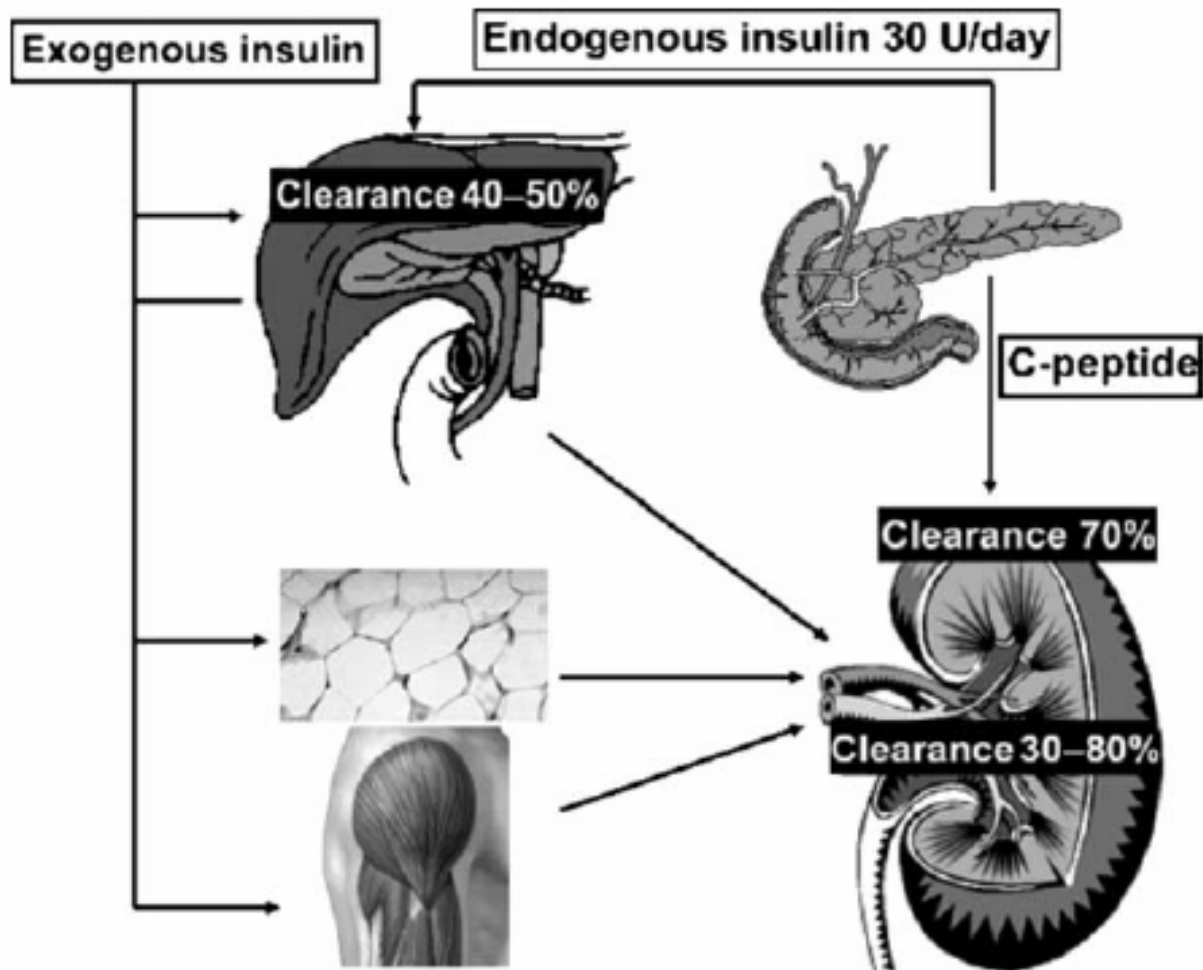


Fig. 1 Schematic representation of the metabolic clearance of insulin and C-peptide. The major site of endogenous insulin degradation is the liver. The kidney plays a greater role in the degradation of C-peptide and exogenous insulin.

İnsülinin Böbreğe Etkisi

- Proksimal tubuluslerde luminal ve kontrluminal hücre reseptörleri ile etkili olur
- Na/K ATPase ile Na absorpsiyonu artar (ödem)
- P ve glukoz Emilimi artar
- NO artışı ile RPA % 10 artar
- Podosit glukoz transporterları ile (GLUT 1 ve 4) glukoz uptake'i artar

KBY'nin KH Metabolizmasına Etkisi

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE

- İnsülinin aktivite, sekresyon ve renal klirensi değişir
- İnsülin sekresyon veya düzey artışı IR ile kompanse olur ve hiperinsülinemik normoglisemi ortaya çıkar
- Bu nedenle
 - Hiperinsülinemi ile normoglisemi
 - C-peptid artışı
 - Hipoglisemi
 - Tokluk hiperglisemisi
 - Glukoz intoleransı oluşur

KBY'nin KH Metabolizmasına Etkisi

- İnsülin sekresyon azlığında bazal glukoz yetmezliği ve glukoz intoleransı gelişir
- Sekonder hiperPTH ve vit D eksikliği insülin sekresyonunu azaltır
- IR GFR 50 ml/dk altında başlar. Prediyaliz hastalarda insülin duyarlılığı % 60 azalır
- IR nedeni, üremik toksinlere bağlı oksidatif ve nonoksidatif glukoz metabolizma bozukluğudur

KBY'nin KH metabolizmasına etkisi

- KBY'de insülin klirensi azalır
- Başlangıçta proksimal tubuler insülin uptake'i artırılarak kompanse edilir. GFR 20 ml/dk altında klirens belirgin azalır. Kas ve KC katabolizması da azalır
- İnsülin yarılanma süresi uzar ve insülin dozunu azaltmayan hastalarda şiddetli hipoglisemi riski artar
- Tip I ve II'de durum benzer
- Renal glukoneogenezis azalması, anoreksi ve kilo kaybı ile de insülin ihtiyacı azalır

KBY'nin KH metabolizmasına etkisi

- İnsülin metabolizması değişiklikleri sonucu
 - GFR
 - 50 ml/dk üzeri doz değişmez
 - 10-50 arası % 75
 - <10 ml/dk % 50

İnsülin dozu azaltılır

- Diyaliz ile insülin IR azalır
- PD'de doz artışı olabilir

KH metabolizmasının renal fonksiyonlara etkisi

- DM nedenli renal fonksiyon bozukluğu sonucu bir çok sitokin salınımı ile,
 - Glomerüler akım artışı (hiperperfüzyon)
 - Hipertrofi
 - Hipertansiyon
- Hızlı etkili insülin analogu insülin lispro IGF-1 ile yapısal homolojisi nedeni ile belirgin renal yetmezlikte hiperfiltrasyonu azaltır (IGF antagonizması)

Diabetik Renal Hastalıkta Glisemik Kontrol

- Kronik hiperglisemi proteinleri etkileyerek ve bir çok mediatör salgılatarak DN oluşturur
- İyi bir glisemik kontrol DN gelişimi yanında progresyonu, KVS komplikasyonları ve diabetik komplikasyonları azaltabiliriz
- Her iki tipte erken yeterli kontrol ile (HbA1c <% 7, AKŞ: 80-120 mg/dl, TKŞ: <140-180) hipertrofik ve hemodinamik değişiklikler engellenir

İnsülin Tedavisi

- İnsülin tedavisi seçerken;
 - Optimal glisemik kontrol (açlık ve postprandial) sağlanması,
 - Hipoglisemi (özellikle nokturnal) riskinin az olması,
 - Uygulama kolaylığı ve doz esnekliği sağlanması
 - Total tedavi maliyetlerinin düşük olması tercih edilmeli

İnsülin Tedavisi

- Diabetik normal renal fonksiyonlu hastalarda yoğun (intensif) insülin tedavisi (çoklu günlük enjeksiyonlar veya sürekli sc infüzyon) konvansiyonel tedaviye (1-2 enjeksiyon) göre renal fonksiyonları korumada daha etkilidir
- Yoğun insülin tedavisi ile Tip I ve Tip II DM'de diabetik nefropati gelişim ve progresyonu geciktirilmiştir

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; **329**: 977-986.
Feldt-Rasmussen Bet al. *Diabetologia* 1991; **34**: 164-170
Ohkubo Y et al.. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; **28**: 103-117
Shichiri *Diabetes Care* 2000; **23**: (Suppl. 2): B21-9.

İnsülin Tedavisi

- Yoğun insülin tedavisi 1441 Tip I DM hastasında 6.5 yılda klasik tedaviye üstün bulunmuş (HbA1c <7.2 vs 9.1)
- Ayrıca Primer korumada (mikroalbüminüri >40 mg/gün) % 39, sekonder korumada (makroalbüminüri >300 mg gün) % 59 daha iyi sonuç alınmış

İnsülin Tedavisi

- Tip I diabetiklerde yoğun insülin tedavisinin 4 yıllık takibinde HbA1c düzeyi % 7.2'den 7.9'a çıkmasına rağmen primer ve sekonder korunma % 53'e karşı % 86 idi
- Tip II diabetiklerde 110 nonobez hastada 6 yılda yoğun insülin tedavisi ile nefropati başlangıcı ile progresyon geciktirilmiş (primer: % 7.7 vs 28, sekonder: % 11.5 vs 32)

Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1996; **27**: 167-194
The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes
Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000; **342**: 381-389

İnsülin Tedavisi

- Yoğun insülin tedavisi dezavantajları
 - Hipoglisemi
 - Kilo alımı
 - Sık kapiller ölçüm
 - Diyet sıklığı ve uyum zorluğu
- Özellikle Tip II DM'de kilo alımı ve hipertansiyon gelişimi sık

İnsülin Tedavisi

- İleri diabetik KBY hastalarında insülin tedavisi ile ilgili yayınlar kısıtlı.
- Bu grupta yoğun insülin tedavisi etkin görülüyor
- Halen çeşitli insülin tiplerinin bu farklı GFR hızlarındaki farmakokinetik çalışmaları ve insülin guideline'ları elde edilememiştir

İnsülin Tedavisi-Hemodiyaliz

- Hemodiyalizde IR düzelir ve insülin ihtiyacı azalır
- Diyalizin 1. yılından sonra Tip II hastalarının 1/3'ü insüline ihtiyaç duymaz
- Hastaların % 20'den azı oral ajanlar kullanır
- Uzun dönem kronik diyaliz ile bu durum değişmez. Ancak hipoglisemik periodlar prediyaliz döneme göre artar
- Rezidüel fonksiyon azalması ile insülin ihtiyacı azalışı ilişkili (<500 ml idrar ile % 29 azalma)
- Bu durum insülin ihtiyacı azalmasının IR, renal yetmezlik ve klirens azalmasına bağlı olduğunu gösteriyor

Bazal/Bolus İnsülin Konsepti

- Bazal İnsülin

- Yemek araları ve gece sabaha kadar glukoz yapımını baskılar,
- Günlük ihtiyacın ~ %40-50'sidir

- Bolus İnsülin (Yemek zamanı veya Prandial)

- Yemek sonrası hiperglisemiye sınırlar
- Her öğünde günlük total insülin ihtiyacının ~ %20' sidir

İnsülin Tedavisi-Hemodiyaliz

- Genellikle iki doz intermediate etkili insülin ve preprandial hızlı etkili bir insülin eklenmesi DM hastalarında yeterli glisemik kontrolü sağlar
- Diyalizata eklenen glukoz ile diyaliz esnasında sık görülen hipoglisemik olaylar HbA1c düzeyi etkilenmeden engellenir

İnsülin Tedavisi-PD

- PD'de SC insülin uygulaması ile insülin ihtiyacı ve IR azalır
- İnsülin peritona uygulanır ise düzelme daha etkilidir
- Sürekli glukoz emilimi glisemik kontrolü bozar. Bu nedenle nonglukoz solüsyonlar önerilir (icodextrin veya a.a)
- IP uygulama endojen insülinin portal geçişini taklit ettiği için daha fizyolojiktir

İnsülin Tedavisi-pd

- İP insülin ile hiperinsülinemi azalsa da uygulanan doz 2-3 kat artmıştır
 - Glukoz Emilimi nedeni ile ihtiyaç artışı
 - İnsülinin dilue olarak emiliminin gecikmesi
 - Plastik yüzeylerde tutulum, emilim ya da sıvıda eliminasyon
- Ayrıca lipid kontrol güçlüğü, maliyet artışı, fibroblastik aktivite artışı da olur

Bu nedenler ile IP uygulamadan kaçınılır

İnsülin Analogları

- İnsülin derivativesi bir çok molekül geliştirilerek yeni farmakokinetik yapılar elde edildi
- Bazal (uzun etkili) ve postprandial (hızlı etkili) insülinler ile fizyolojiye yakın etkiler elde edilir
- Hızlı emilip aktive olan rekombinant Lispro, aspart ve glulisine insülinler var ve aynı doz regüler insülininden kısa etkilidirler

İnsülin Analogları

- Uzun etkili analoglar insülin glargine ve detemir kullanılıyor.
- Reseptör bağlama kapasiteleri yüksek
- Tüm analogların (uzun ve kısa etkili) klinik etkinlikleri ve güvenilirlikleri halen tam açıklanmamıştır
- Potansiyel karsinojenik ve proliferatif etkileri için ileri komplikasyonlu DM hastalarında kullanımda çekinme vardır
- Olgu sunumu şeklinde bulgular var. Uygulamalarda çok etkilidirler

İnsülin Analogları

- ◆ Kısa etkili insulin analogları heksamer durumundadırlar ancak çok süratle dimer ve monomere dönüşürler.
- ◆ Süratli heksamer dissosiasyonu süratli absorpsiyonu ve sirkülasyona geçişi sağlar.
- ◆ Uzun etkili analoglarda molekülün izoelektrik noktasının nötrale kaydırılması veya albumine bağlamasının artmasını sağlayan modifikasyonlarla etki uzamaktadır.

Hızlı, Kısa Etkili Analoglar

- ◆ İnsulin Lispro
- ◆ İnsulin Aspart
- ◆ İnsulin Glulisine

Uzun Etkili Analoglar

- ◆ İnsulin Glargine
- ◆ İnsulin Detemir

İnsülin Analogları

- KBY'de çok etkilidirler
- Lispro ile hızlı absorpsiyon hızıyla yüksek insülin düzeylerine ulaşarak 20 dakikada glukoz düzeyi azalır (regüler insülin ile 40 dk)
- Açık nefropati varlığında Tip I DM'de insülinemi ve regüler insüline azalmış yanıt var
- Bu durumda yüksek insülin ve yüksek hipoglisemi riski var
- Tip I DM'de insülin aspart KBY olsun olmasın farmakokinetik aynı bulunmuş

İnsülin Analogları

- Uzun etkili analog glargine uygulaması ile klasik tedaviden daha iyi glisemik kontrol ve sıfır hipoglisemi, kuru ağırlıkta artış ve HbA1c'de anlamlı azalma elde edildi
- Benzer tablo tip II DM'de de elde edildi
- İnsülin detemir ile ilgili yeterli çalışma yok

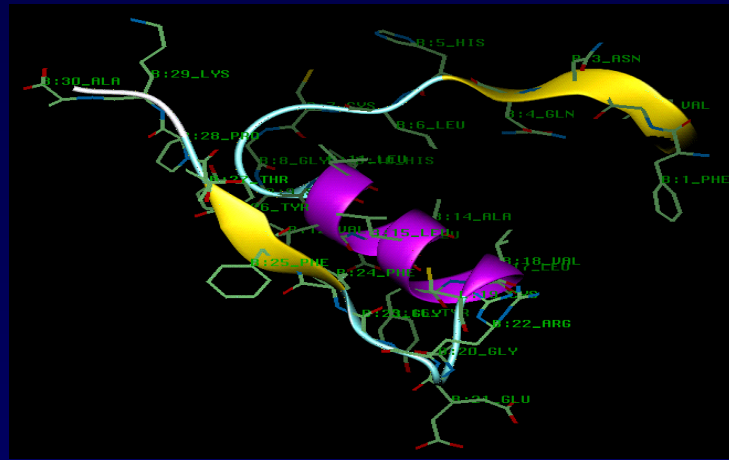
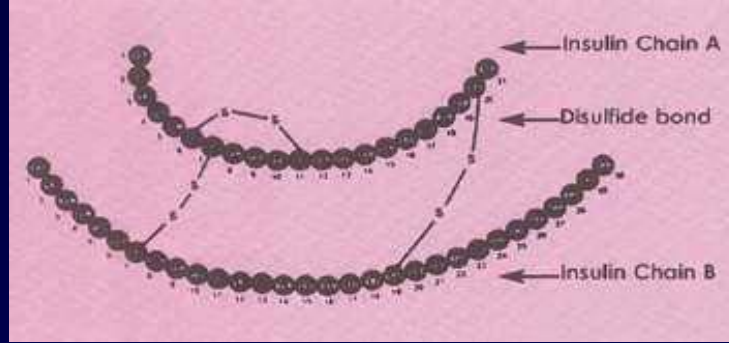
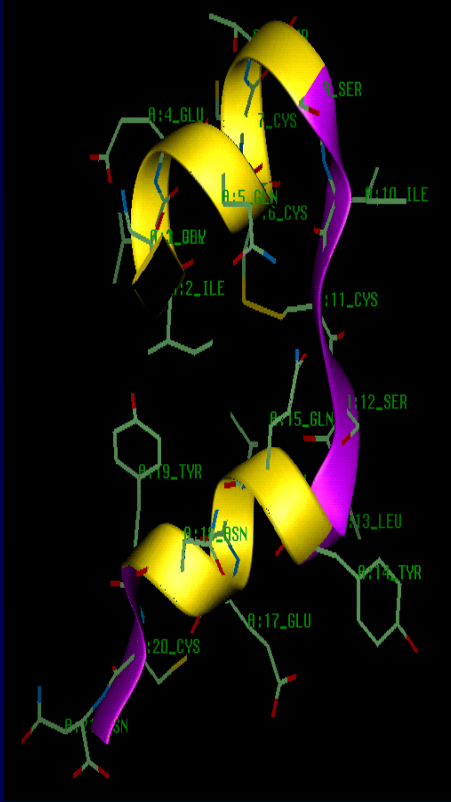
Pscherer S et al. *Diabetes* 2002; 216-OR: A53
Ciardullo Avet al. *Acta Diabetol* 2006; 43: 57-60

Table 3 Potential advantages and disadvantages of using insulin analogues in end-stage renal disease

Advantages	Disadvantages
Reduced hypoglycaemic events	Higher cost than human insulin
Better glycaemic control in basal-bolus regimen	Fewer safety profile data
Greater mealtime flexibility	Absence of clinical studies
Lower postprandial hyperglycaemia	Fewer clinical efficacy data
Greater convenience for the patient	Increased risk of hypoglycaemia if meal ingestion is low (anorexia) or absorption (gastroparesis) is delayed
Lower hyperinsulinaemia	
More rapid recovery from hypoglycaemic symptoms	

İnsülin

A chain



B chain

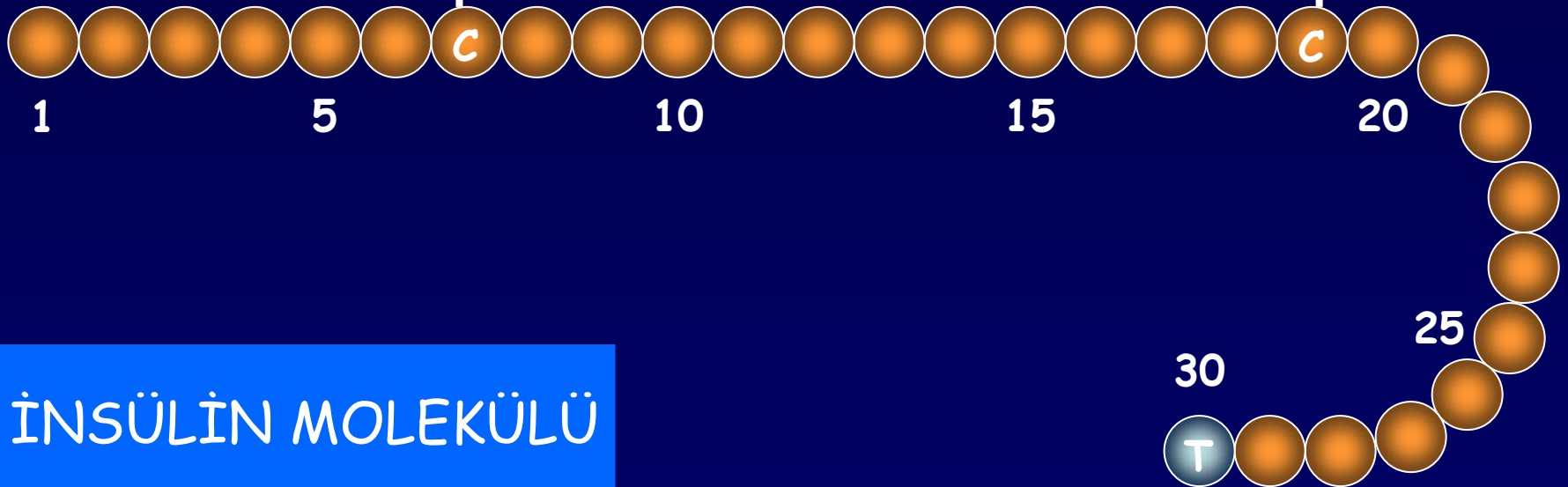
Glisemik kontrolde bilinen en etkili ajan

51 aa içeren peptid hormon. 6000 da. Pankreas beta hücrelerinde üretilir. 11. kromozomda kodlu. Yarılanma süresi 3-5 dk. 0.5-1 U/h salınır. Besin ile 3-10 kat artar. Günde toplam 18-32 Ü salınır. % 30-80, eksojenin tamamı böbrekte yıkılır

A Zinciri



B Zinciri

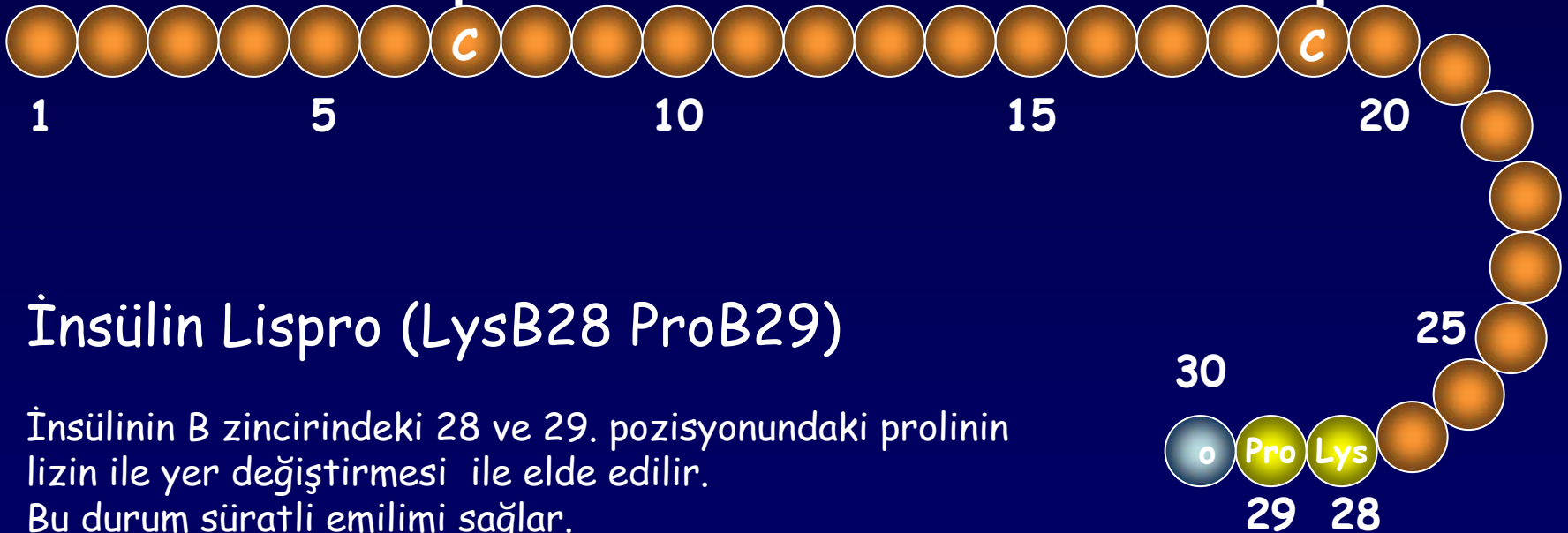


İNSÜLİN MOLEKÜLÜ

A Zinciri



B Zinciri



İnsülin Lispro (LysB28 ProB29)

İnsülinin B zincirindeki 28 ve 29. pozisyonundaki prolinin lizin ile yer değiştirmesi ile elde edilir.

Bu durum süratli Emilimi sağlar.

Pik seviyesi daha erken ve yüksek, etki süresi daha kısadır.

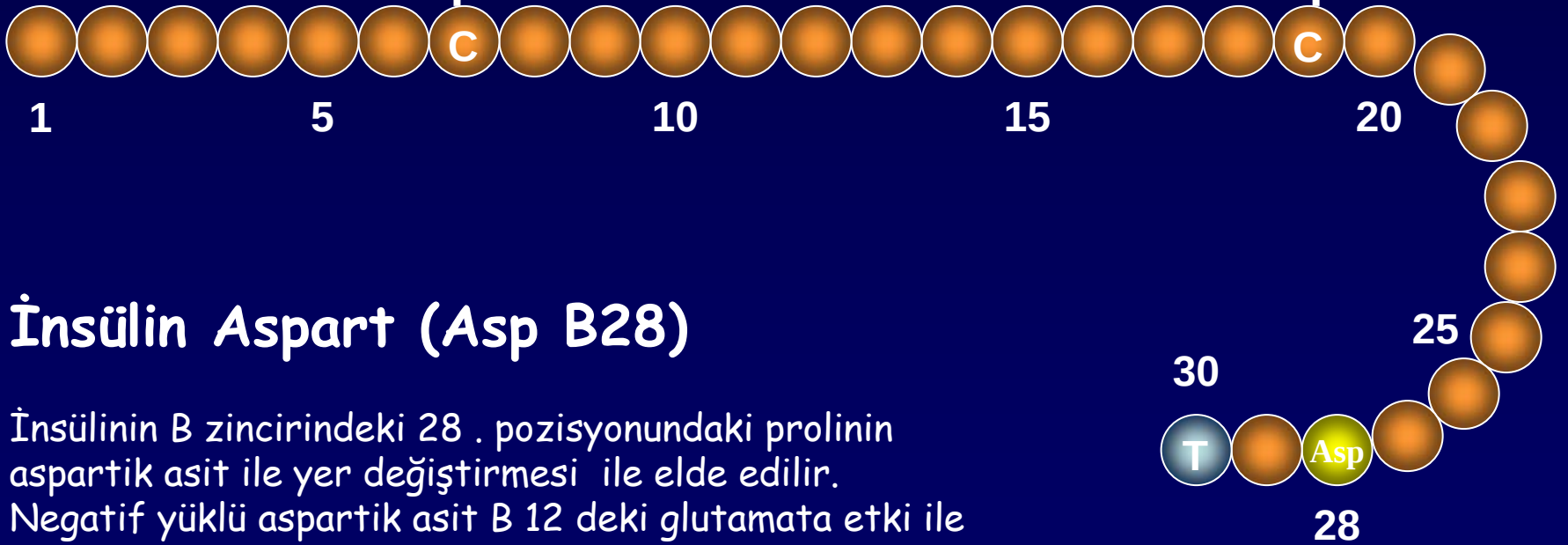
Mitojenik etkileri bakımından insülininden farklı değildir.

IGF-I reseptörüne bağlanmasında hafif afinite artışı vardır.

A Zinciri



B Zinciri



İnsülin Aspart (Asp B28)

İnsülinin B zincirindeki 28 . pozisyonundaki prolinin aspartik asit ile yer değiştirmesi ile elde edilir.
Negatif yüklü aspartik asit B 12 deki glutamata etki ile analogun süratle emilimini sağlar

HbA1c yi %1 Düşürmenin Etkileri

Tip 1 DM (DCCT)

- Retinopati Riski %35 ↓
- Nefropati Riski %24-44 ↓
- Nöropati Riski %30 ↓

Tip 2 DM (UKPDS)

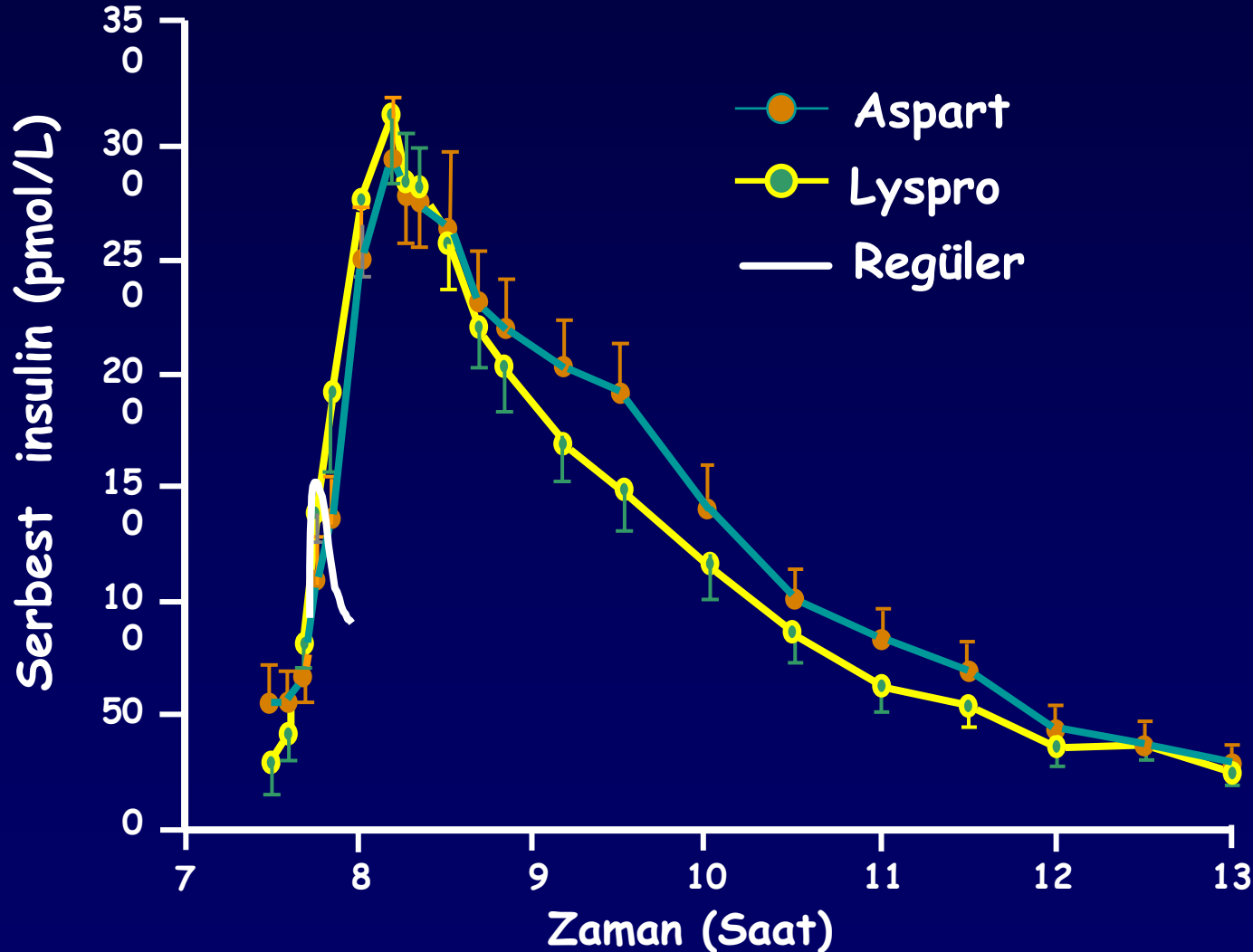
- Diyabete Bağlı ölüm %25 ↓
- Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite % 7 ↓
- MI Riski % 18 ↓
- Mikrovasküler Komplikasyon % 35 ↓

Bolus insülin tedavisinde seçenekler

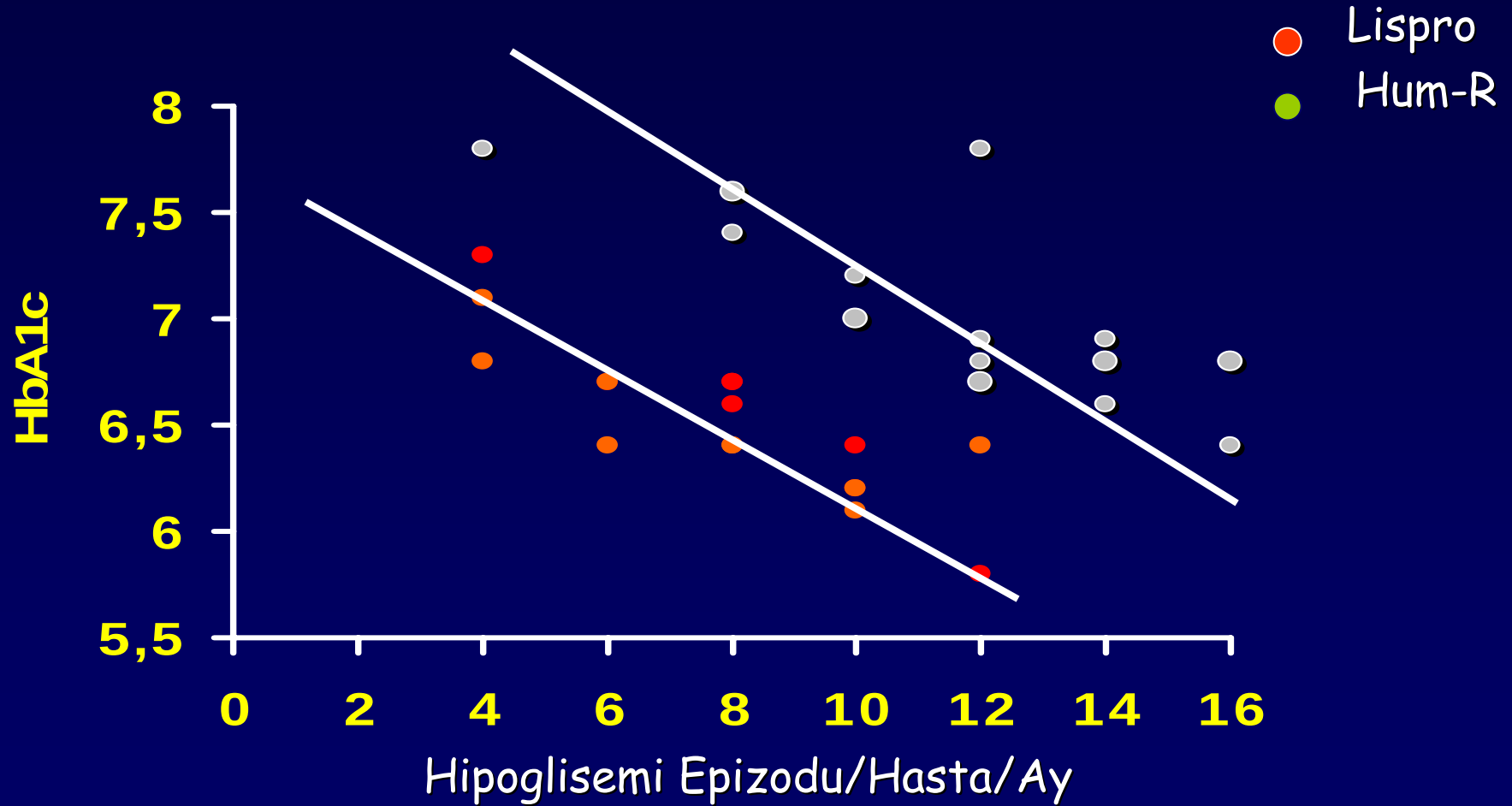
- Regüler insülin,
- Kısa etkili analog insülinler
 - İnsülin Aspart
 - İnsülin Lyspro
 - İnsülin Glulisine

Farmakokinetik karşılaştırma

Aspart - Lyspro - Regüler



Hipoglisemi Sıklığı



ÖZET

- DM nedenli KBY'de glisemik kontrol diabet, renal yetmezlik ve ilişkili tedaviler nedeni ile zorluk arz eder
- Hiperinsülinemi ve İR yeterli glisemik kontrolde zorluk çıkarır
- KBY'de yoğun insülin tedavisi glisemik kontrolü düzeltir ancak hipoglisemi riski vardır

ÖZET

- Çalışmalar insülin analoglarının glisemik kontrol ile ilgili potansiyel avantajları ileri sürmektedir
- Diyaliz ile doz azalır iken halen altın standart bir insülin rejimi yoktur
- Glisemik kontrolü zor hastalarda glargine insülin veya pompa (CSII) önerilebilir
- Hemodiyalizde hipoglisemi sık ve önemlidir
- Hedef HbA1c düzeyi < % 8 olmalıdır

ÖZET

- Diyalizat mutlaka glukozlu olmalı (> 11 mmol/L)
- Kötü glisemik kontrol artmış mortalite ile ilgili
- Ayak komplikasyonları prognostik önemdedir ve eğitim, takip ve tedavi gerekli
- Günümüzde güvenlik ve önerilebilirlik açısından üremik hastalarda değişik böbrek yetmezliği derecelerinde farklı tedavi şemaları için geniş çalışmalara gereksinim vardır