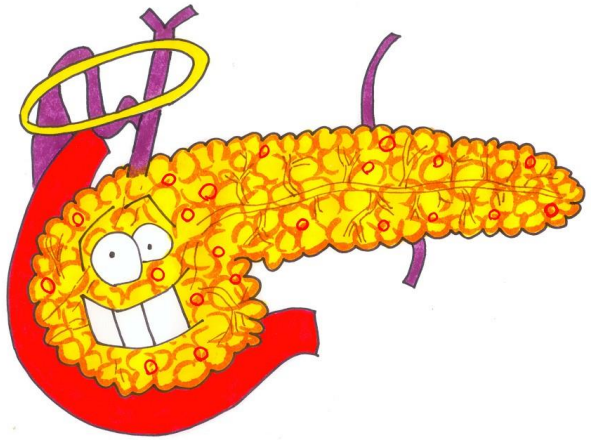
Tip 1 DİYABET TEDAVİSİNDE YENİLİKLER



KOÇ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ

PEDİATRİK ENDOKRİNOLOJİ VE DİYABET BÖLÜMÜ

Plan

Tip 1 diyabet tedavisinde yenilikler

İnsülin pompa tedavisi ve yapay pankreas araştırmalarında neredeyiz?

Pompa çeşitleri ve pompa takılma süreci

Sürekli Glikoz İzleme (CGM) sistemleri ve etkin kullanımı: CGM verilerinden nasıl daha çok yararlanabiliriz?

İnsülin Pompası ve CGM konusunda paylaşımlar

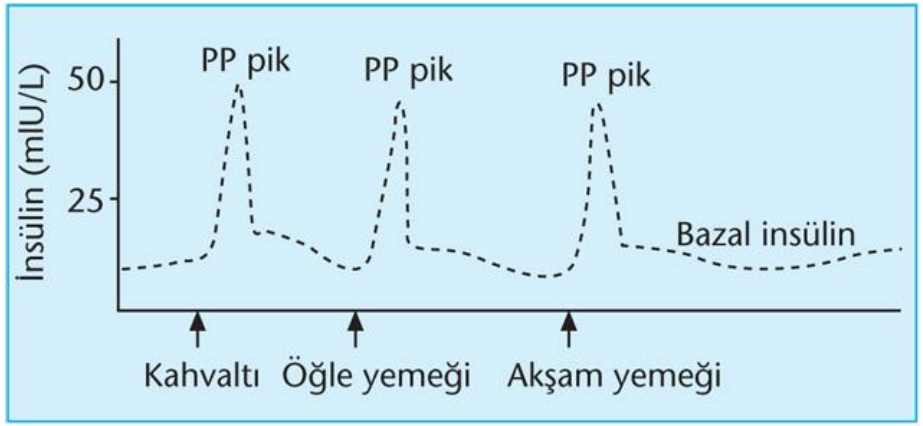
Fizyolojik insulin sekresyonu

Pankreastan 2 çeşit insulin sekresyonu gerçekleşir.

Sürekli insülin salınımı: Bazal insülin; başlıca etkisi karaciğerden glukoz çıkışını kontrol etmektir.

Prandial insulin salınımı: Öğünler ile bazalin 4-5 kat fazlası büyüklüğünde pik şeklinde sekrete edilen insulin. Sonrasında bazale dönüş genellikle 2-3 saati bulmaktadır. (Bolus insulin)

Günlük salınan insülinin %50'si bazal, %50'si bolus formundadır.



Şekil 9. Normal insülin sekresyon paterni.

Tip 1 diyabet tedavisinde amaç bu fizyolojik salınımı taklit etmek

Bazal-bolus insulin rejimi

Kullanımdaki insulin tipleri

İnsülin Tipleri

Bazal İnsülinler
Açlık plazma glukozunu kontrol eder
Her öğünde günlük insülin ihtiyacının %10-20'sini oluşturur
- **Orta Etkili (NPH) İnsülinler**
- **Uzun Etkili (Analog) İnsülinler**

İnsülin Glargine, İnsülin Detemir

Bazal İnsülinlerin Etki Süreleri

Preparat adı	Etki başlangıcı (st)	Etki piki (st)	Etki süresi (st)
NPH insülin	1-2	5-7	13-16
Glargine insülin	1-2	Yok	20-24
Detemir insülin	2-4	yok	16-24

İnsülin Tipleri

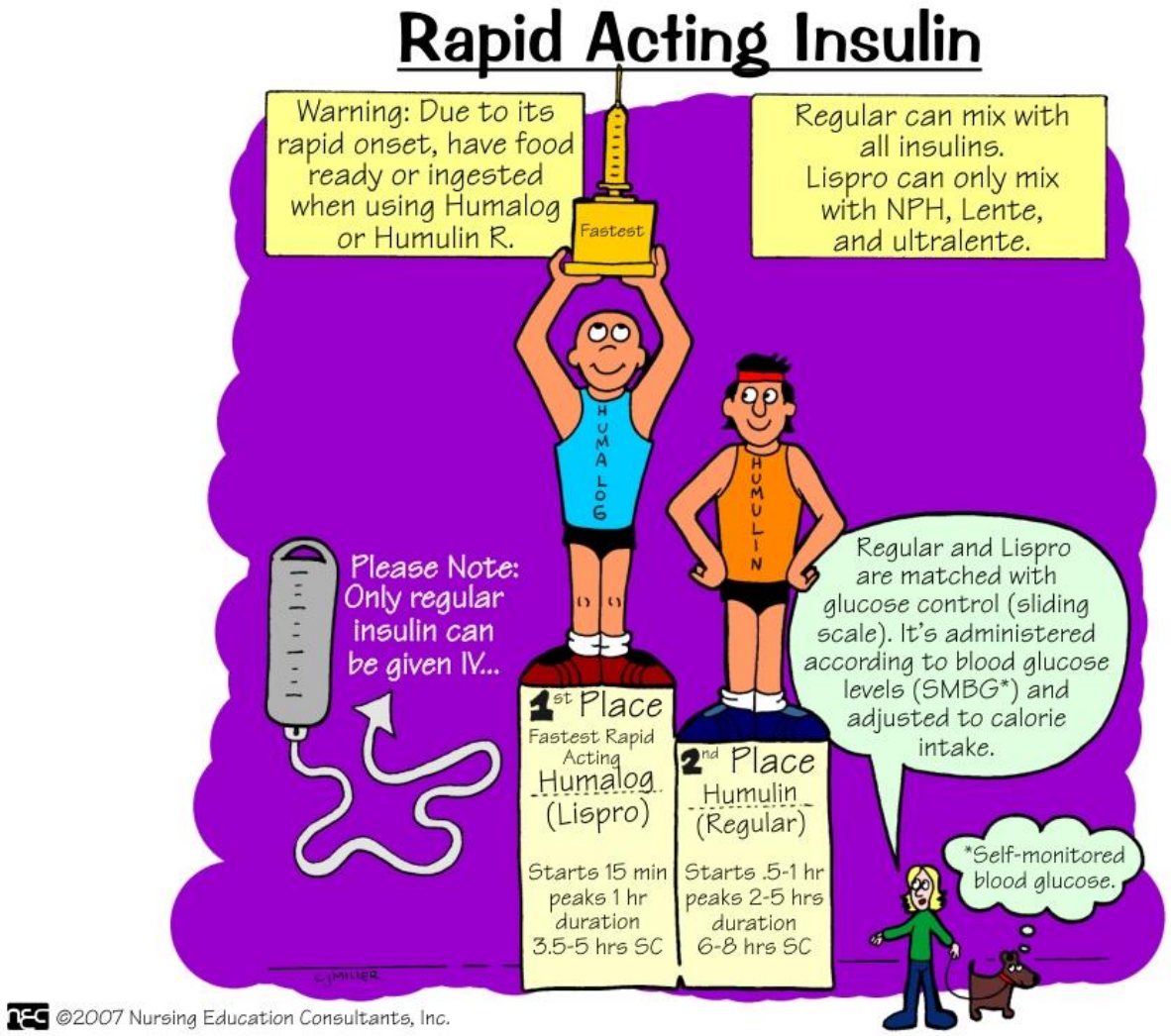
Bolus İnsülinler
Postprandial glisemiyi kontrol eder
Günlük ihtiyacın yaklaşık %50'sini oluşturur
- **Kısa Etkili (Regüler) İnsülinler**
- **Hızlı Etkili (Analog) İnsülinler**

İnsülin Aspart, Lispro, Glulisine

Bolus İnsülinlerin Etki Süreleri

Prepat adı	Etki başlangıcı (st)	Etki piki (st)	Etki süresi (st)
Regüler Human İnsülin	30-60	2-4	6-8
Lispro / Aspart / Glulisine insülin	5-15	1-2	3-4

Son yıllarda etki başlama süresinin daha kısa olması nedeniyle Lispro/ Aspart insulin bolus insulin enjeksiyonu için daha yaygın olarak kullanılıyor.



İnsülin uygulama yöntemlerinde yenilikler

Özellikle küçük çocuklarda

Korkutucu ve ağrılı olabilir.

Enjeksiyon korkusu olan çocuklarda

ne yapılabilir??

i-Port

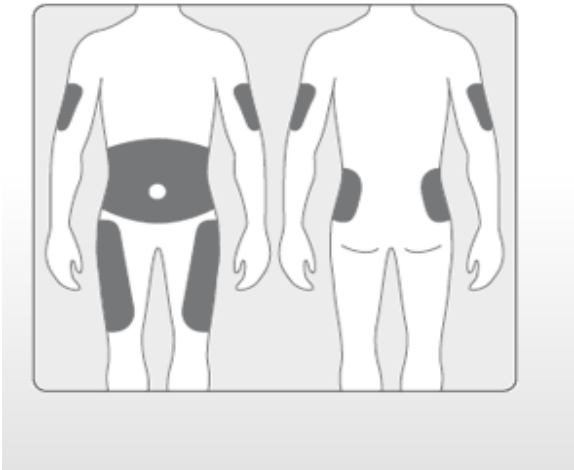
120 enjeksiyon yerine 10 kez i-port yerleştirilmesi

Cilt altına yerleştirilen i-port 3 gün kullanılabilir.

6 mm ve 9 mm seçenekleri var.

İnsulin enjeksiyonu yapılan

yerlere uygulanabilir.



Nisa/3 yaş/Uşak

insupad

- İnsulinin uygulandığı alanı ısıtarak cilt altı yağ dokusundan hızlı emilimi sağlıyor.
- İnsulinin uygulandığı alanı ısıtıyor
- Kısa/Hızlı etkili insulin için tasarlanmış

Sürekli glukoz monitorizasyonu (CGMS)

Kan şekeri ölçüm cihazları

1960’ların sonlarında Glukometreler üretildi.

Sürekli glukoz monitorizasyon sistemleri ilk kez 2006’da kullanılmaya başlandı.

Kimlere sürekli glukoz ölçüm sistemi uygulanabilir?

Tip 1 diyabetli bireyler

Özellikle süt çocuğu, küçük çocuklar (hipoglisemi bulgularını ifade edemeyen)

Sık hipoglisemi yaşayan

Hipoglisemi duyarsızlığı olan

Spor yapan

Anoreksi gibi yeme bozukluğu olan

Kan şekeri zor kontrol altına alınan olgular

sürekli glukoz ölçüm sistemi (CGMS)

Hem hasta hem hekim için

Kan şekeri düzeyindeki dalgalanmaların fark edilip önlem alınması

İnsulin dozlarının ayarlanması

Daha iyi glukoz regülasyonu

CGMS nasıl çalışır?

~~CGMS kullanırken hiç parmak ucundan kan bakılmaz !~~

Bazı sensörler için günde en az 2 kez kalibrasyon gerekiyor. Kalibrasyon için parmak ucundan kapiller kan şekeri ölçümü şart.

Kan şekeri ölçüm sistemleri

Retrospektif (profesyonel) sistemler

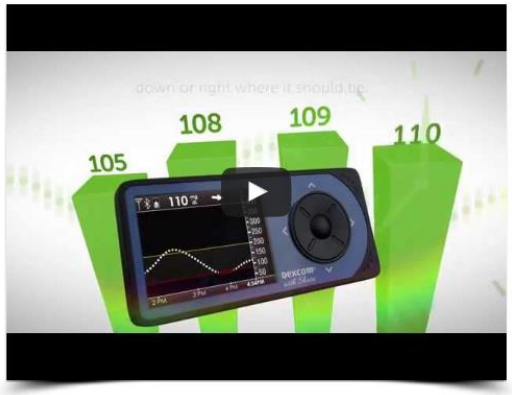
1-CGMS, Medtronic Minimed
2-İpro2
3-Free style libre pro

Gerçek zamanlı (kişisel) sistemler

1-Dexcom G4
2-Medtronic guardian RT
3-Minimed Paradigm Veo
4-Medtronic guardian connect
5- Free style libre

Sürekli Kan Şekeri Takip Sisteminin (CGMs) Avantajlarını Keşfedin

Sürekli kan şekeri takip sistemi, diyabetli bireylerin bir tuşa dokunarak gerçek zamanlı kan şekeri seviyelerini ve eğilimlerini, gündüz ve gece boyunca takip edebilmelerini sağlayan FDA onaylı cihazdır. CGMs günde ortalama 288 kez (her 5 dakikada bir) anlık kan şekeri değerini gösterir aynı zamanda daha bilinçli diyabet kontrolü ve tedavi kararları için ilave bilgi sağlar. Tip 1 veya Tip 2 diyabetliler veya diyabetli çocukları için daha etkili kontrol sağlamak isteyen anne-babalar tarafından güvenle kullanılabilir.



Nasıl Çalışır?

CGM standart bir glikometrenin sağlayabileceği tek bir ölçüm değerinin aksine, anlık kan şekerini, mevcut değerin hangi noktaya doğru gittiğini ve hangi hızda gideceğini gösterir.

1-Sensör : Derinin hemen altında glikoz seviyesini ölçer. Cilt altında kalan kısım yaklaşık bir insan saç teli (26 gauge) kalınlığındadır. Su geçirmez.

2-Transmitter Sensörün hemen üzerine takılır. Alıcıya, kablo veya sete gerek kalmadan veri iletir. Su geçirmez.

3- Alıcı Kan şekeri eğilimlerini, düşük veya yüksek olduğu noktaları canlı renkler ile göstererek kolayca fark edilmesini sağlar, eş zamanlı olarak kişiyi ses veya titreşimle uyarır.

Dexcom G4 PLATINUM

Şık Tasarım
Yoğun yaşam tarzı için kullanımı idealdir

Tek Tuşla Kullanım
İsteğe göre oluşturulan Glikoz Profili

Kişiye özel alarm seçenekleri
Her ortama göre ayarlanabilen HypoAlarm tonu ve melodisi

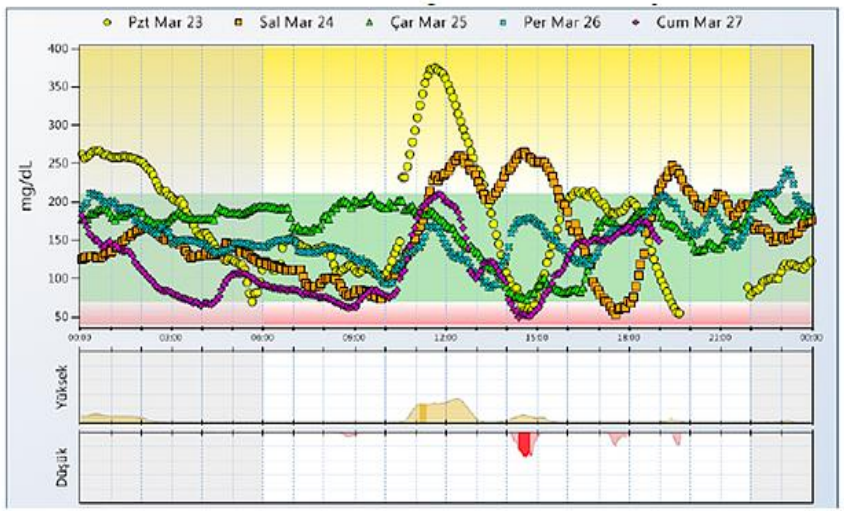
Renk seçenekleri
Glikoz değerlerindeki iniş çıkışları görme kolaylığı

7 Günlük Sensör[2]
Kolaylık sağlayan uzun süreli sensör kullanımı

6 m. Kapsama Mesafesi[2]
Esneklik ve rahatlık için

Kolay İncelenebilir Raporlar

Dexcom PORTRE tip rapor formatı, farklı renkleri kullanarak düşük ve yüksek glikoz ölçümlerinin kolaylıkla görülmesini sağlar. Kişiselleştirilmiş raporlarınızı sağlık profesyonellerinizle uzaktan paylaşım sağlayabilirsiniz.



SÜREKLİ GLİKOZ ÖLÇÜM SİSTEMİ

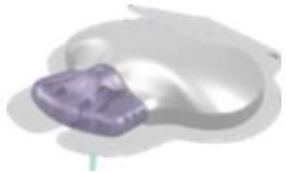
GUARDIAN CONNECT BİREYSEL ÖLÇÜM SİSTEMİ

Medtronic
Further,Together
Medtronic

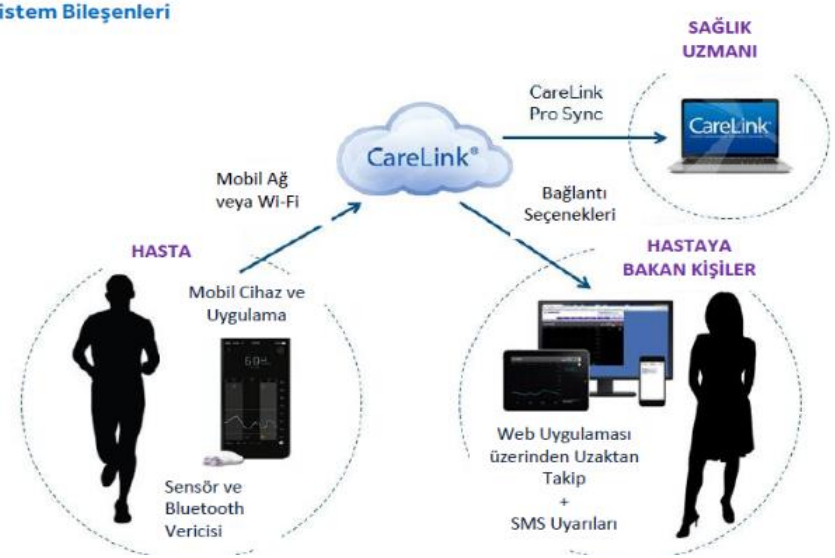
Guardian™ Connect Sistemine Genel Bakış

Guardian™ Connect diyabet hastalarına kan şekeri düzeylerini ve hastalıklarını etkileyebilecek diğer günlük olayları daha iyi izleme ve diyabetle ilgili bilgilerini yakınlarıyla ve hekimleriyle daha kolay paylaşma olanağı sağlayan yeni bir bağımsız CGM sistemidir.

Guardian™ Connect, **bağımsız çalışan** bir GCM sistemidir, yani hangi tedaviyi gördüğüne bakılmaksızın (çoklu enjeksiyon, pompa tedavisi, oral ilaç vb.) **herkes** tarafından tedaviye ek olarak takılabilir. Hastanın ek olarak tek bir sensör ve özel yeni Guardian™ Connect vericisini takması yeterlidir. Sistem kan şekeri değerlerini, eğilimleri, eşikleri ve öngörülen uyarıları doğrudan hastanın cep telefonunda görüntüler, ayrıca hastanın bakımıyla ilgilenen kişilerden seçilen beşinin de gerçek zamanlı olarak aynı bilgilere erişebilmesine ve özelleştirilmiş SMS uyarıları almasına olanak verir.



Sistem Bileşenleri



Free style libre

The FreeStyle Libre Sensor

The FreeStyle Libre sensor is designed to be easy to apply and easy to wear.
It represents technology that is much less intrusive than traditional blood glucose monitoring and makes glucose testing hassle-free[9].

- Small size (35 mm x 5 mm)

  Discreet - convenient to wear under clothing[10]

- Designed to stay on the body for up to 14 days

  Only needs to be applied once every 2 weeks

- Requires no finger prick calibration

  Eliminates painful finger pricks needed for calibration

- Water-resistant[11]

  You can lead an active lifestyle

The FreeStyle Libre flash glucose monitoring system is indicated for measuring interstitial fluid glucose levels in adults aged 4 years and older.

The FreeStyle Libre Reader

The FreeStyle Libre reader harnesses advanced sensor-based technology to read glucose data, then instantly displays the data in a meaningful, user-friendly way.

- Compact and lightweight

  Easy to hold and carry around[12]

- Provides easy to read graphs

  Offers easy-to-understand graphs with a quick summary of glucose history

- Backlit colour touchscreen

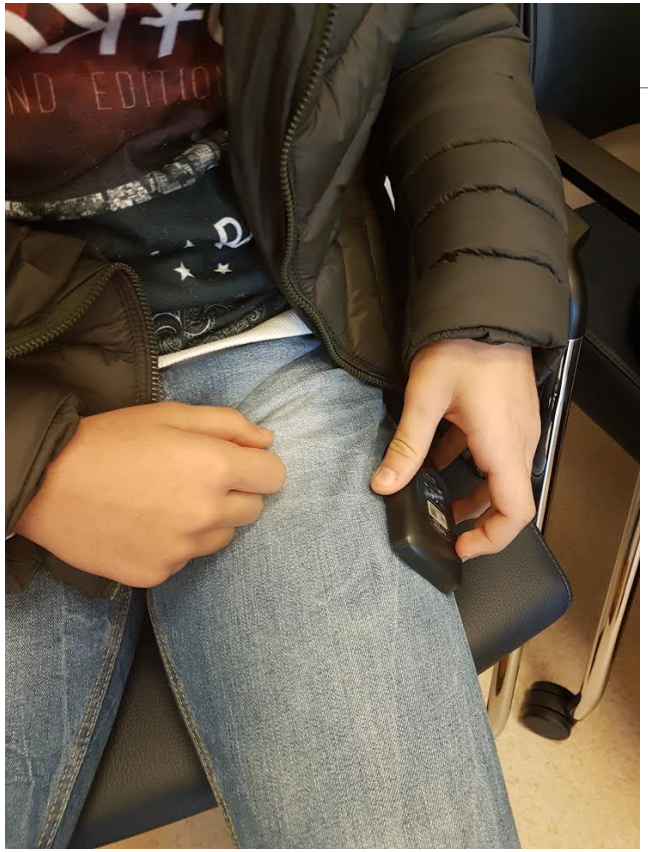
  Enhances the user experience, can be read in the dark

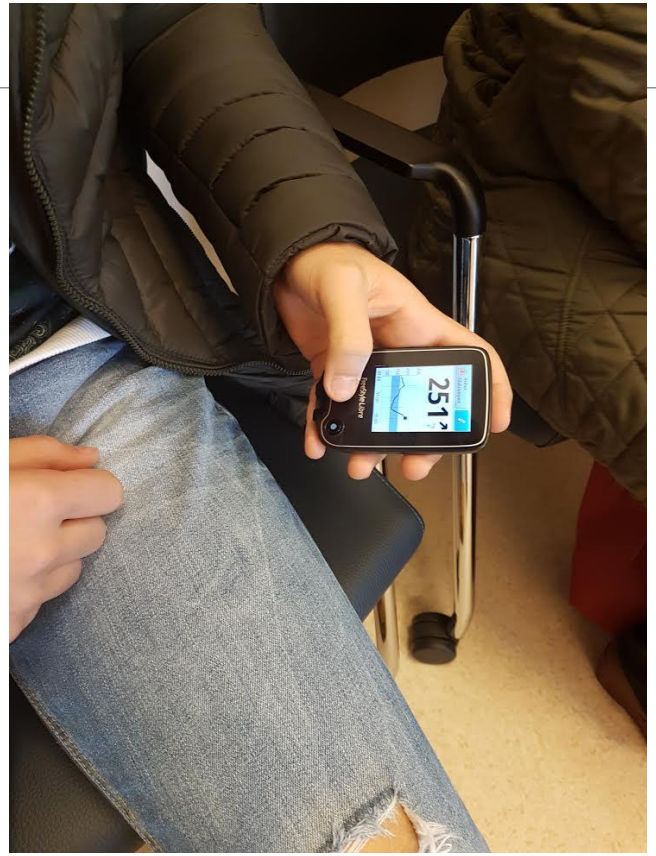
- Stores 90 days of glucose data

  Provides a complete glucose picture over 3 months[13]

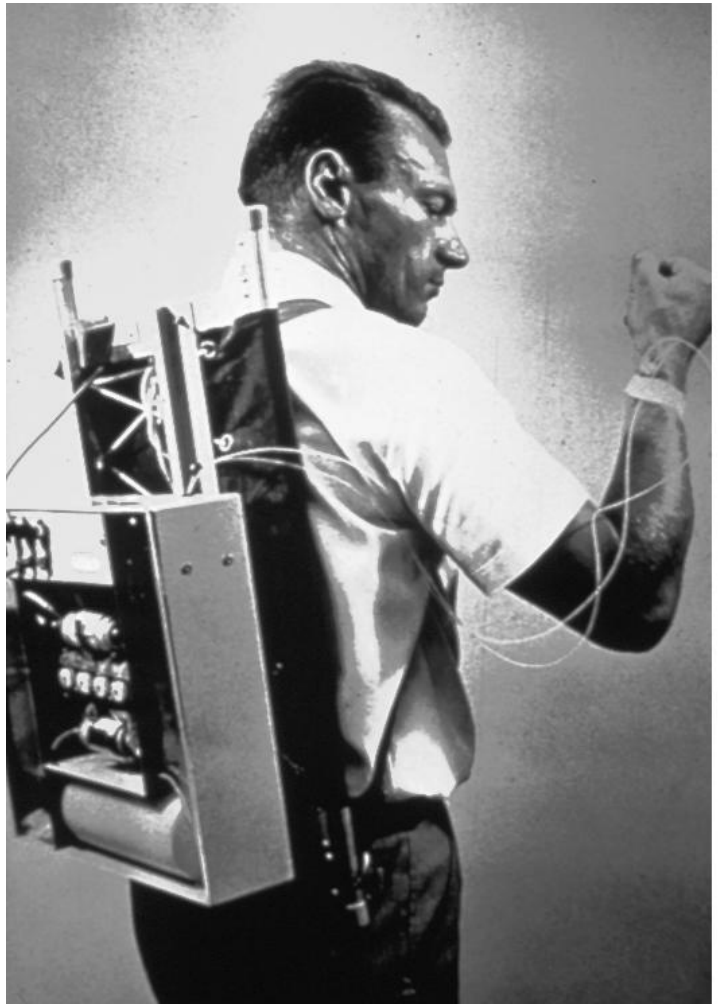
The FreeStyle Libre flash glucose monitoring system is indicated for measuring interstitial fluid glucose levels in adults aged 4 years and older.

Free- style Libbre (Abbott)





İnsulin Pompaları



İlk insulin pompası
1970

Arkadaşım Diyabet Kampı, İznik/2016

Deniz /8y/Giresun

Neden İnsülin Pompası ?

Fizyolojiye en yakın yöntem

Esnek yaşam koşulları

Gün içinde saat saat değiştirilebilen insülin infüzyonu

Farklı bolus seçenekleri

Hipoglisemi riskinde azalma, sabaha karşı gelişen hipo/hipergliseminin önlenmesi mümkün

İnsülin pompası kimlere takılabilir?

2007 'AACE Guidelines'
Tip 1 Diabetes Mellitus

- Çoklu doz tedavi ile optimal metabolik kontrolü sağlayamayanlar
- Sık hipoglisemi veya hipoglisemi duyarsızlığı
- Ciddi insülin duyarlılığı olanlar
- Şafak fenomeni
- Komplikasyonlar nedeni ile daha yoğun insülin tedavisi gerekenler

'Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society'

- Tüm yaş grupları insülin infüzyon pompası adayı
- Özellikle çok küçük çocuklarda (Karb sayan ve KŞ sık aralıklarla ölçen)
- Tekniğe karşı ilgili olgular

Rodbard HW, *Endocrine Practice* 2007;13(suppl 1):1-68

İnsülin pompası her diyabetli için uygun mu?

Uygun şekilde uygulandığında çoklu doz insulin tedavisi ile de iyi metabolik kontrol mümkün

Her çocuk veya adolesan pompa tedavisinden yarar görmeyebilir.

İnsülin pompası için uygun adaylar kimler ?

İstekli ve motive

Günde en az 4-6 kez kan şekeri ölçümü yapan ve bunları kaydeden

KH sayımını bilen

diyabetli çocuk/adolesanlar

Türkiye'de bulunan insülin pompaları

DANA Diabecare R Insulin Pump
Sooil

Paradigm 554 / 754

Paradigm Veo Sistem

Sürekli Kan Şekeri Ölçüm Sistemine Sahip İnsülin Pompası

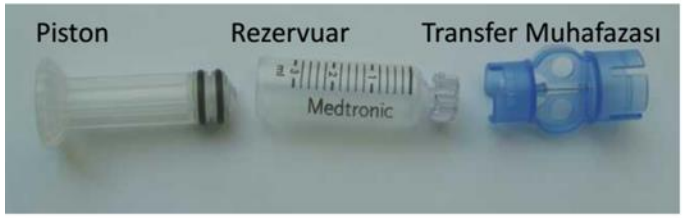
MINIMED 640G İNSÜLİN POMPASI

MMT- 1752

Medtrum pompa

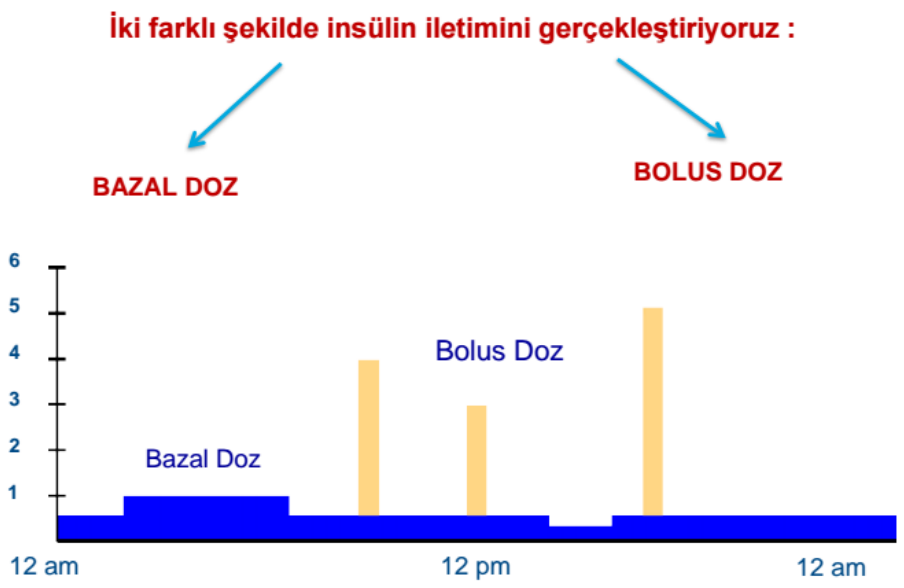
Pompa bileşenleri

Rezervuarın Parçaları



[1] Paradigm 3ml reservoir (MMT-332A) for a Paradigm 712 Insulin Pump

İnsülin pompası nasıl çalışır?

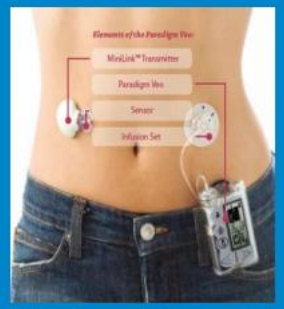


- Cilt altından sürekli insülin infüzyonu sağlıyor
- Hızlı etkili insülin (Novorapid/ Humalog) kullanılıyor
- Bazal ve Bolus olmak üzere 2 farklı insülin salınımı yapıyor
- Günde 48 farklı bazal insülin ayarı yapmak mümkün
- Bolus insülin için farklı seçenekler
  - Normal bolus
  - Yayma bolus
  - İkili bolus

PARADIGM VEO İNSÜLİN POMPASI

MMT-554 (180 Ü)

MMT-754 (300 Ü)



Standart insülin pompası

PARADIGM VEO İNSÜLİN POMPASI ÖZELLİKLER

SÜREKLİ GLİKOZ ÖLÇÜM SİSTEMİNE SAHİP İNSÜLİN POMPASI

MMT-554 / MMT-754 :

- Bazal Doz
  - 48 ayrı bazal doz ayarı
  - 0.025 ü den başlayarak küçük dozlar ayarlama
  - Geçici Bazal : 24 saate kadar bazal dozu geçici süreliğine arttırma veya azaltma
  - 3 farklı bazal profil ayarı (örnek : hafta içi , haftasonu , yüzme günü)
- BolusDoz
  - Normal , Yayma , İkili Bolus
    - Yemek türüne ve ya süresine göre farklı şekilde bolus gönderme
  - Bolus Sihirbazı
    - Kan şekeri ve CHO miktarına göre aktif insülini hesaplayarak doz önerme
    - Aktif İnsülini her zaman ekranda görüntülenir
  - Bolus Hatırlatıcı
  - Kan Şekeri hatırlatıcı
    - Yemek yedikten (30dk-5 saat sonra - ayarlanabilir) opsiyonel KŞ hatırlatma uyarısı
- Türkçe Menü
- İnce kalem pil ile çalışır
- Titreşim/Sesli(opsiyonel) uyarılar
- Özel software ile bilgisayara indirme

Standart insulin pompası

PARADIGM VEO İNSÜLİN POMPASI ÖZELLİKLER

SÜREKLİ GLİKOZ ÖLÇÜM SİSTEMİNE SAHİP İNSÜLİN POMPASI

MMT-554 / MMT-754 :

- **Sensör**
  - **Ekranda sürekli glikoz ölçüm değerleri hem rakamsal hem grafiksel görüntülenir**
    - Grafik 3-6-12-24 saatlik olarak görüntülenebilir
  - **Her 5 dakikada bir ekrandaki değer ortalamaya göre yenilenir**
  - **Kişiye özel limitler belirlenir , belirlenen limitlere göre cihaz uyarı**
  - **Kullanıcı düşük glikoz uyarısına müdahale etmez ise , pompa «Otomatik Duraklatma»özelliğini çalıştırır ve insülin vermeyi keser**
  - **Haberci Alarmlar sayesinde kan şekeri belirlenen limite gelmeden önce (süre ne beirlendiyse) kullanıcıya uyarı verir.**
  - **Sensör 6 günde bir değiştirilmesi gerekir.**
  - **Özel software aracılığı ile bilgisayara indirilebilir.**
    - Software kişisel ve profesyonel olarak ikiye ayrılır.
    - Profesyonel software glikoz değerlerine göre önerilerde bulunur
    - Ortalama HbA1c değeri gösterir
    - Limitler üstündeki ve altındaki alanı hesaplar

Düşük duraklatma nedİr ?

Kan şekeri belirlenen eşik değere (60-70 mg/dl) düştüğünde pompanın 2 saate kadar insulin infüzyonunu kesmesi

Glukoz düzeyi belirlenen hedefin üstüne çıktığı anda (duraklatmanın üstünden en az 30 dk geçmiş olmalı) yeniden infüzyon başlıyor. 2 saatin sonunda herhangi bir müdahele olmaması durumunda glukoz istenen düzeyde olmasa bile insulin akışı yeniden başlıyor.

Ve ardından 4 saat kesintisiz insulin infüzyonu, bu ilk 4 saat içinde KŞ düşse bile insulin devam ediyor.

Minimed 640G- İnsulin pompası

Sensörlü pompa

SmartGuard teknolojisi

Su geçirmiyor

Kan şekeri düşme eğilimindeyken riskli sınırda kendiliğinden insulin infüzyonunu durdurur

Yükselme eğilimini görünce tekrar kendiliğinden insulin infüzyonunu başlatır.

DÜŞÜK ÖNCESİ DURAKLATMA NEDİR ?

The MiniMed 640G system (Medtronic, Northridge, CA)

SmartGuard teknolojisi

Düşük öncesi duraklatma özelliği (PLGM)

Belirlenen düşük glukoz değerine ulaşmadan 30 dk içinde glukoz infüzyonunu durduruyor.

Hipoglisemi düzelince kendiliğinden insulin infüzyonu başlıyor.

DÜŞÜK ÖNCESİ DURAKLATMA nedİR?

Glukoz düzeyi belirlenen hipoglisemi sınırına henüz inmeden

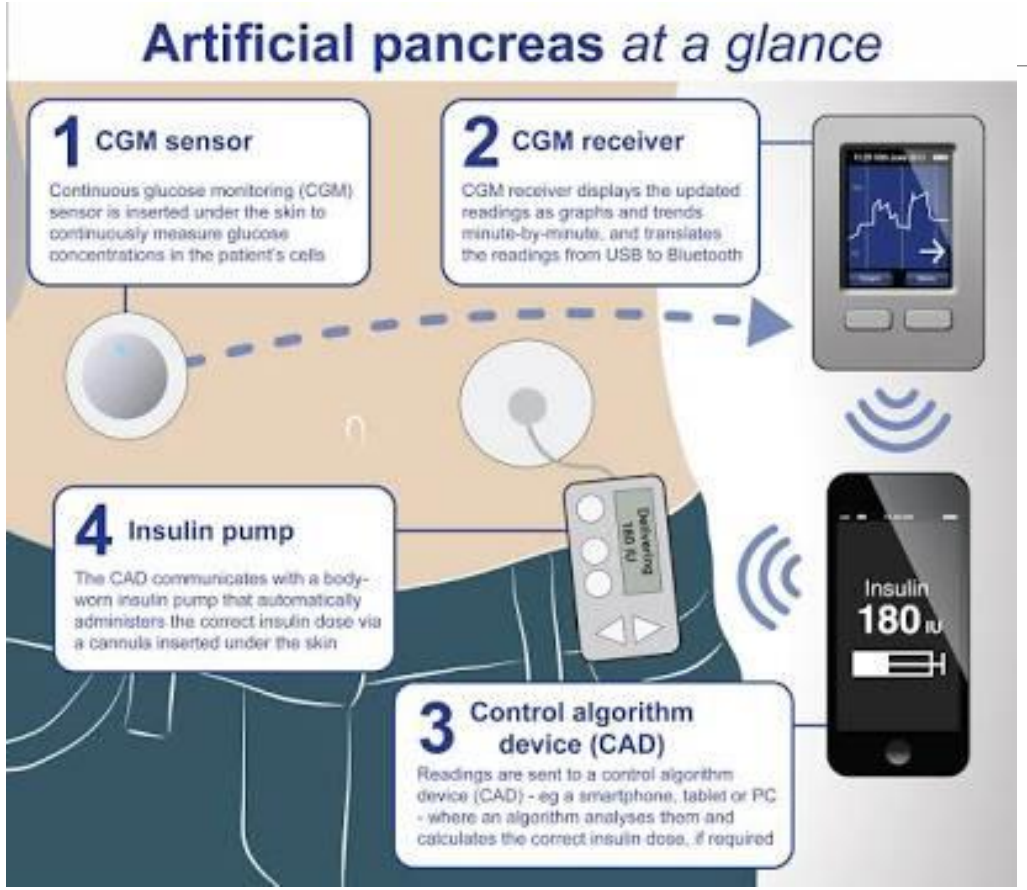
Hızlı düşüş öngörüldüğü zaman duraklatma

Örneğin düşük glukoz eşik değeri 70 mg/dl girildiyse

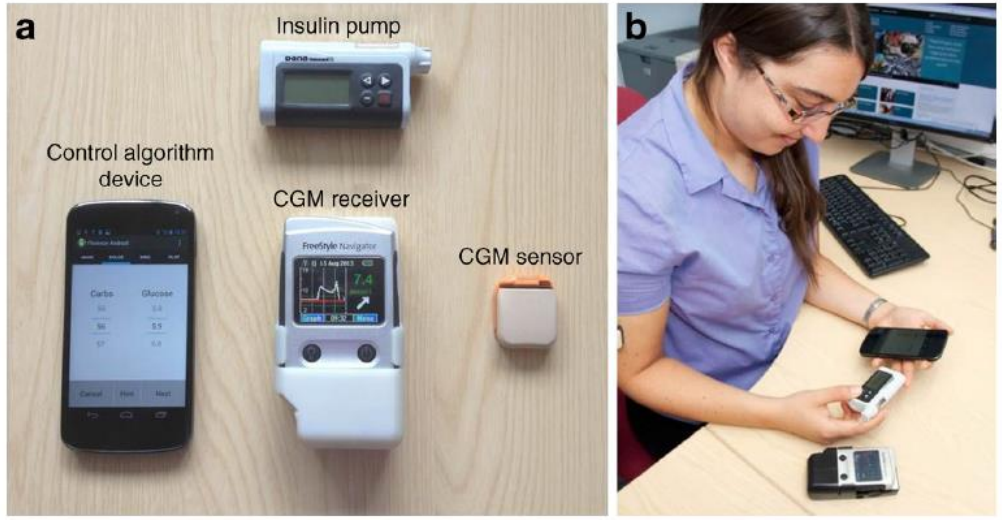
Ve sensor glukozunun 30 dakika içinde 90 mg/dl'ye düşüşü (70+20) öngörülüyorsa insulin infüzyonu durdurulur.

Sensör glukozu herhangi bir değerdeyken düşük öncesi duraklatma gerçekleşebilir (ancak bu aralık genellikle eşik değerin 20 mg/dl- 70 mg/dl üzerindedir. Yani sensör glukozu 140'ın üzerindeyse düşük öncesi duraklatma olmaz)

Yapay pankreas (Artificial pancreas: Closed loop)



Diabetologia (2016) 59:1795–1805



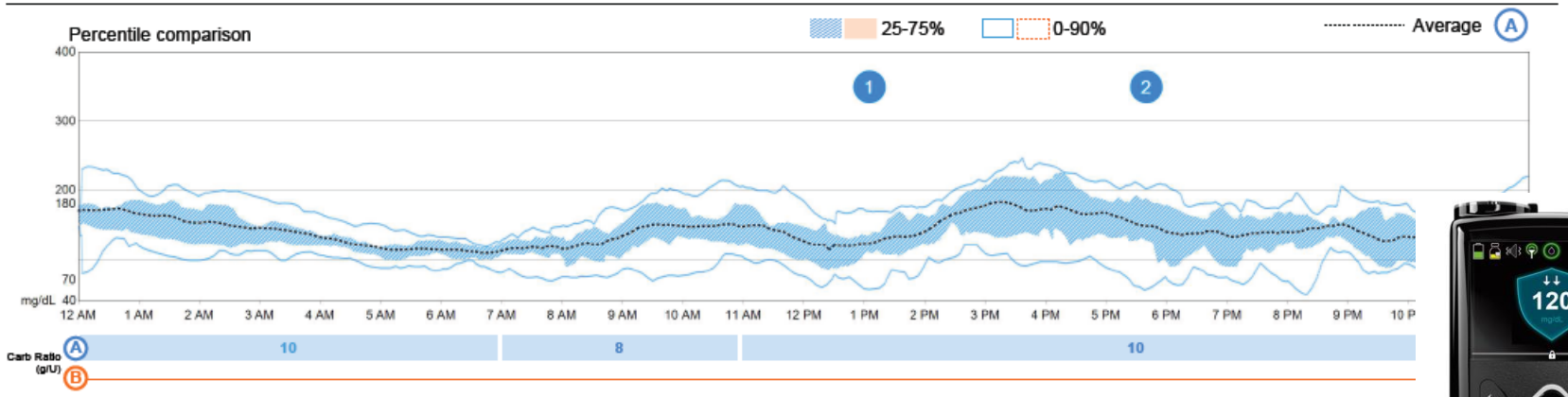
Minimed 670G- İnsulin pompası

SMARTGUARD™ HİBRİD KAPALI SİSTEM TEKNOLOJİSİ

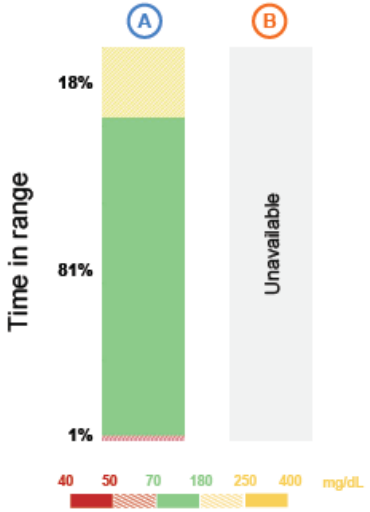
OTOMATİK BAZAL SALINIMI

- Gece ve gündüz otomatik salınım
- 120 mg/dl ye göre bazal insülin salınıı
- Sensör glukoz değerlerine göre anlık düzeltmeler
- Hipoglisemi riski varsa insulin infüzyonunu kesme
- Hiperglisemi varsa insulin infüzyonunu arttırma
- Maks. bazal insülin salınımı günlük toplam bazal insülin ihtiyacı ile sınırlıdır
- Sensör kendini sürekli kontrol eder (Kan şekeri girinden sonra)

CGM Pompa ile entegre kullanımda daha etkili



Hypoglycemic patterns(2)	Hyperglycemic patterns(0)
1 12:50 PM- 1:20 PM (1 occurrences)	None
2 5:28 PM- 5:53 PM (1 occurrences)	

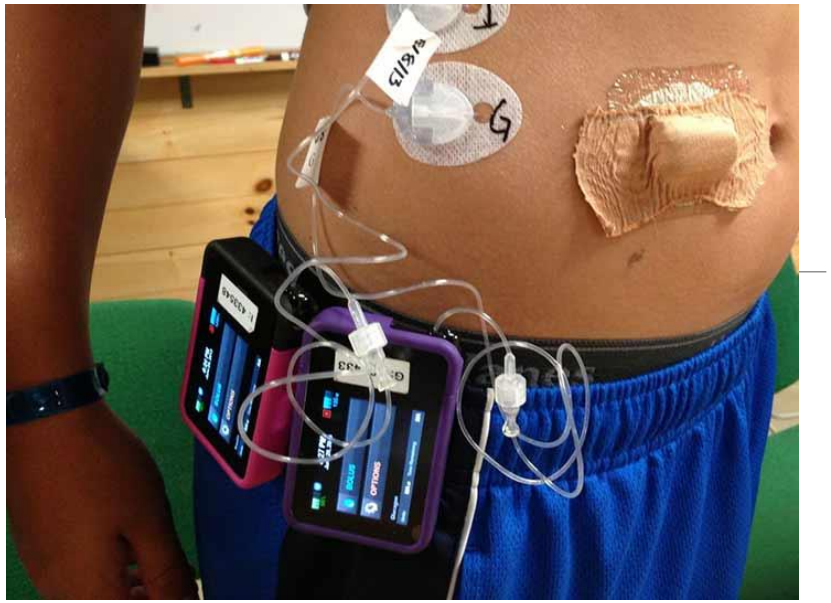


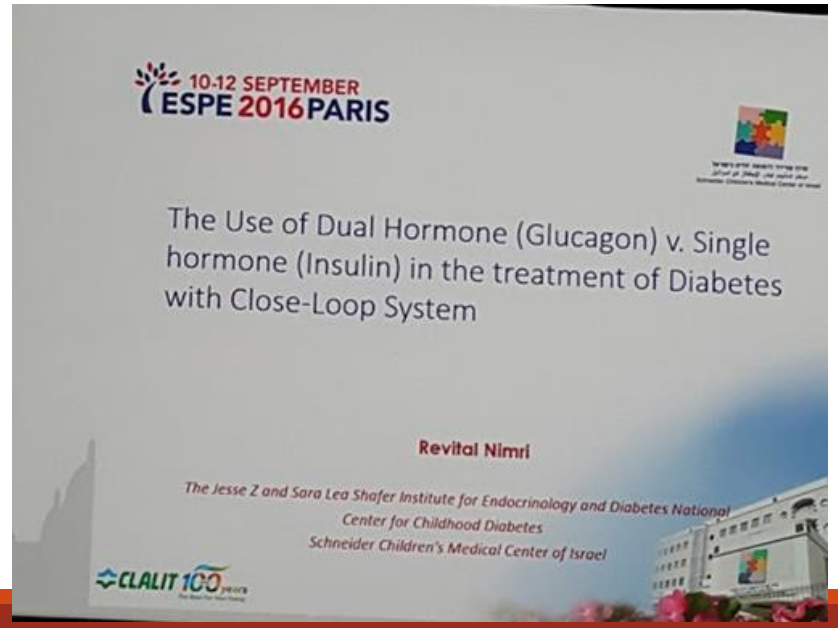
Auto Mode Exits	A	B
No Calibration	2	--
High SG Auto Mode Exit	0	--
Auto Mode max delivery	0	--
Auto Mode min delivery	0	--
BG required for Auto Mode	1	--
Sensor Algorithm Underread	2	--
Sensor Updating	1	--
No SG values	0	--
Sensor Expired	1	--
Auto Mode disabled by user	1	--
Alarms	0	--
Pump Suspend by user	0	--
Large time/date change	0	--
Unidentified	0	--

Statistics	A	B
Auto Mode (per week)	95% (6d 16h)	--
Manual Mode (per week)	4% (7h)	--
Sensor Wear (per week)	95% (6d 15h)	--
Average SG ± SD	143 ± 39 mg/dL	--
Estimated A1C	6.6%	--
Average BG	160 ± 47 mg/dL	--
BG / Calibration (per day)	6.3 / 2.8	--
Total daily dose (per day)	46 units	--
Bolus amount (per day)	19U (41%)	--
Auto Basal / Basal amount (per day)	27U (59%)	--
Set Change	4	--
Reservoir Change	4	--
Meal (per day)	3.5	--
Carbs entered (per day)	144 ± 48g	--
Active Insulin time	2:00 hrs	--

Biyonik pankreas: Bihormonal Yapay Pankreas

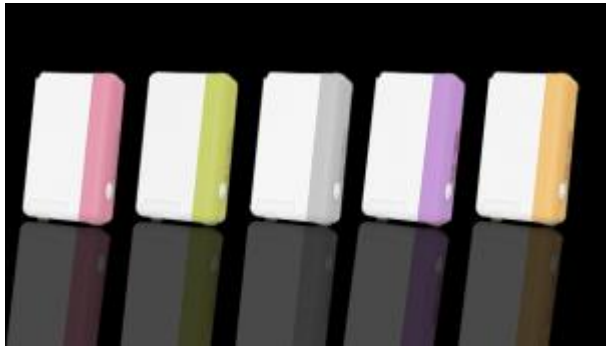
- Uzun süreli tip 1 diyabeti olanlarda Glukagon sekresyonu da bozuk
- Hipoglisemiye yanıt azalmış
- Hipoglisemi daha ağır
- Yapay pankreasta hipoglisemiyi önlemek/düzeltmek için sadece insülin infüzyonunu azaltmak/kesmek yetmeyebilir.





Patch insulin pump/kablosuz insülin pompaları

- Omnipod :ülkemizde yok.
- PDM ve Pod’dan olşuyor.



Pompa tedavisinde oluşabilecek problemler

Katater/infüzyon seti

- Tıkanma
- Hava kabarcığı
- Kanul değiştirme
- İnsulin sızıntısı

Pompa

- Mekanik-program sorunları (geçici-sürekli)
- Ekran kararması
- Tuş problemleri
- Pil problemleri
- Su ile zararlanma
- Fiziksel zararlanma

Yeni insulin çeşitleri-1

Degludec insulin (Tresiba©)

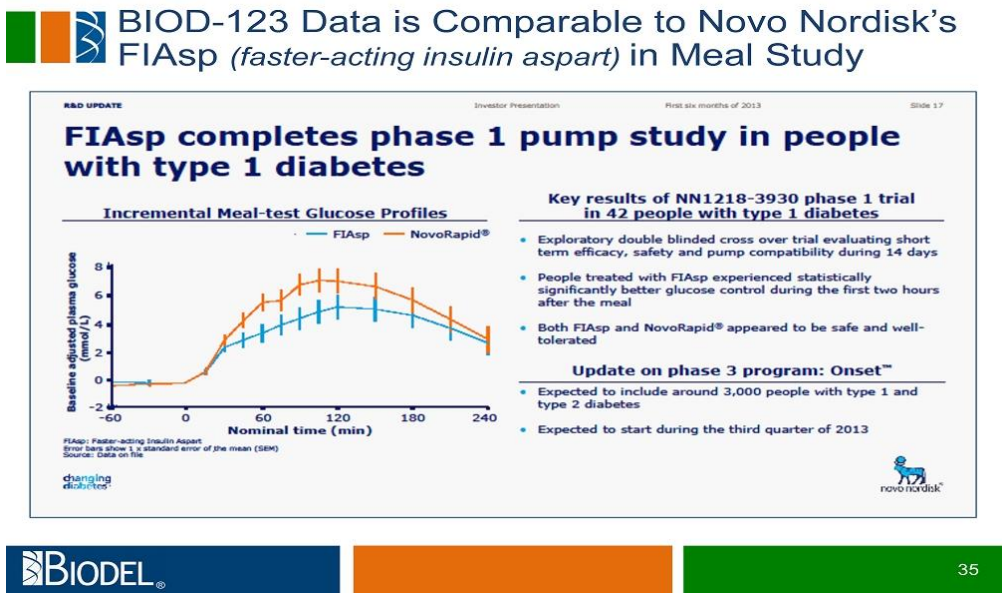
- 2015’te FDA onayı aldı (erişkin)
- Ultra uzun etkili
- Etki süresi 42 saate kadar uzuyor.

Thalange N, et al. Long-term efficacy and safety of insulin degludec in combination with bolus insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. Poster presented at the 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Vienna, Austria, 15-19 September 2014

Yeni insulin çeşitleri-2

Ultra-hızlı insulinler

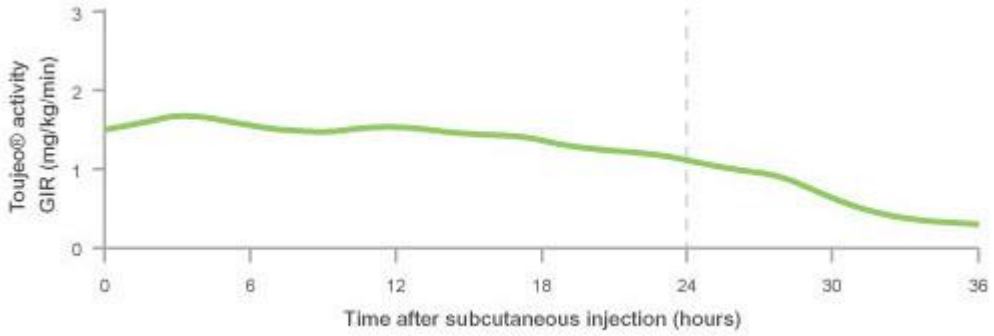
- Mevcut hızlı etkili insulinlere göre daha hızlı etki sağlıyor
- Özellikle insulin pompası/ yapay pankreas için
- Faster-acting insulin (faster-aspart):
  - FIAsp. NovoNordisk©
- BIOD-090, Biodel ©



Yeni insülin çeşitleri-3

Toujeo

- Etki süresi 24-36 saate kadar uzuyor.
- Lantusa göre daha konsantre (akışkanlığı az)
- Hipoglisemi hedefi daha az
- Henüz çocuklarda kullanımı uygun değil



Yeni insulin çeşitleri-4

İnhale insulin: Exubera

- Çocuklarda onayı yok

Akıllı insulinler:

- Henüz kullanıma girmedi

Science News *from research organizations*

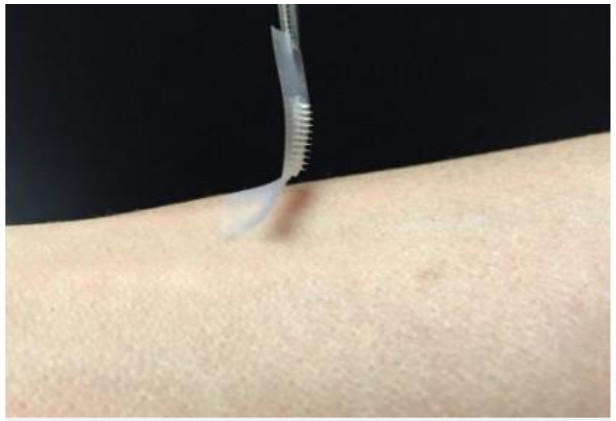
Smart insulin patch could replace painful injections for diabetes

Joint effort between diabetes doctors, biomedical engineers could revolutionize how people with diabetes keep their blood sugar levels in check

Date: June 22, 2015

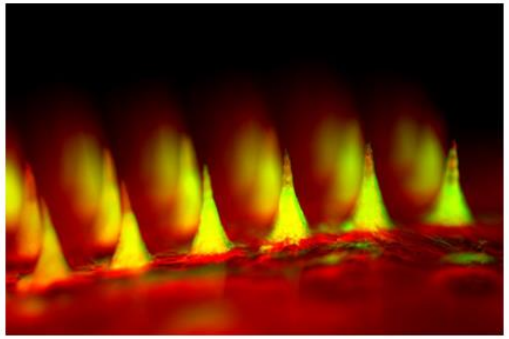
Source: University of North Carolina Health Care

Summary: The first 'smart insulin patch' that can detect increases in blood sugar levels has been developed by researchers. The patch has the ability to secrete doses of insulin into the bloodstream whenever needed.



This is the "smart insulin patch," developed by researchers in the joint UNC/NC State Biomedical Engineering Department.

Credit: The lab of Zhen Gu, Ph.D.



An up-close fluorescent image of the microneedle patch with insulin tagged in green