



**T.C.  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BAZAL PLUS İNSÜLİN TEDAVİ REJİMİ İLE PREMİX 30/70  
İNSÜLİN TEDAVİ REJİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Fatma Betül POLAT**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA-2015**



**T.C.  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BAZAL PLUS İNSÜLİN TEDAVİ REJİMİ İLE PREMİX 30/70  
İNSÜLİN TEDAVİ REJİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Fatma Betül POLAT**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Ahmet ÇORAKCI**

**ANKARA-2015**

## ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Uzmanlık sürecim boyunca eğitimime katkılarından dolayı; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN'a, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI'ya, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN'e, Hematoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Meltem AYLI'ya Nefroloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. İhsan ERGÜN'e ve her türlü sıkıntımızda yanımızda olan, tecrübe ve bilgilerini bizden esirgemeyen her zaman ki gibi tez yazımı sürecinde de yanımda olan sayın Yrd. Doç. Dr. Irmak SAYIN'a, uygun hasta grubunu tarafıma yönlendirerek tez sürecinin temelini oluşturmada yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğer uzman doktorlarına ve personeline ve bugünlere gelmemde büyük katkıları olan, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan sevgili eşime, annem ve babama teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Fatma Betül POLAT

Ankara, 2015

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
GRAFİKLER DİZİNİ .....	v
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	7
3.1. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri .....	7
3.2. İstatistiksel Analiz.....	10
4. BULGULAR .....	11
5. TARTIŞMA .....	21
5.1. Açlık Kan Glukozuna Etkileri .....	23
5.2. Tokluk Kan Glukozuna Etkileri.....	24
5.3. HbA1c Üzerine Olan Etkileri .....	25
5.4. Hipoglisemi.....	26
6. SONUÇ .....	28
7. ÖZET.....	30
8. SUMMARY .....	31
9. KAYNAKLAR.....	33
10. ÖZGEÇMİŞ .....	37

## KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Derneği
<b>AKG</b>	: Açlık kan glukozu
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>Cr</b>	: Kreatinin
<b>DKB</b>	: Diastolik kan basıncı
<b>HbA1c</b>	: Hemoglobin A1c
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>NPH</b>	: Nötral Protamin Hagedorn
<b>OAD</b>	: Oral antidiyabetik
<b>SKB</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>Tip 2 DM</b>	: Tip 2 diabetes mellitus
<b>TKG</b>	: Tokluk kan glukozu
<b>T.Kol</b>	: Total kolesterol
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>ÜA</b>	: Ürik asit

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 3.1.</b>	İnsülin doz hesaplama formülü.....	8
<b>Tablo 3.2.</b>	İnsülin doz ayarlama skalası.....	9
<b>Tablo 4.1.</b>	Olguların başlangıç demografik bilgilerileri .....	11
<b>Tablo 4.2.</b>	AKG karşılaştırması .....	11
<b>Tablo 4.3.</b>	2. 4. ve 8.haftalardaki AKG değerleri.....	12
<b>Tablo 4.4.</b>	TKG karşılaştırması.....	13
<b>Tablo 4.5.</b>	2. 4.ve 8.haftalardaki TKG değerleri .....	14
<b>Tablo 4.6.</b>	Fruktozamin karşılaştırması.....	15
<b>Tablo 4.7.</b>	HbA1C karşılaştırması.....	16
<b>Tablo 4.8.</b>	AST karşılaştırması .....	17
<b>Tablo 4.9.</b>	ALT karşılaştırması .....	17
<b>Tablo 4.10.</b>	BUN karşılaştırması.....	17
<b>Tablo 4.11.</b>	Kreatinin karşılaştırması .....	17
<b>Tablo 4.12.</b>	ÜA karşılaştırması .....	18
<b>Tablo 4.13.</b>	Total kolesterol karşılaştırması.....	18
<b>Tablo 4.14.</b>	HDL karşılaştırması.....	18
<b>Tablo4.15.</b>	LDL karşılaştırması .....	19
<b>Tablo 4.16.</b>	Trigliserid karşılaştırması .....	19
<b>Tablo 4.17.</b>	C-Peptit karşılaştırması.....	20
<b>Tablo 4.18.</b>	Olguların tedavi öncesi ve sonrası açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu ve HbA1c düzeyleri .....	20

## GRAFİKLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Grafik 4.1.</b> Tedavi öncesi AKG değerleri ve tedavinin 3.ayında AKG değişimleri.....	13
<b>Grafik 4.2.</b> Tedavi öncesi TKG değerleri ve tedavinin 3.ayında TKG değişimleri.....	15
<b>Grafik 4.3.</b> Tedavi öncesi HbA1C değerleri ve tedavinin 3.ayında HbA1c değişimleri.....	16

# 1. GİRİŞ

Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) günümüzde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olup, ülkemizde ve batı ülkelerinde sıklığı hızla artmaktadır. Diyabetik hastalarda hastalık süresi uzadıkça diyabete bağlı kronik komplikasyonlar gelişmektedir. İyi glisemik kontrol ile özellikle mikrovasküler komplikasyon ve makrovasküler komplikasyon sıklığında belirgin azalma sağlanabilmektedir.

Tip 2 diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrolün mikro ve makrovasküler komplikasyonları azalttığı 1970'lerin sonlarında başlayan ve 1990'lı yıllarda açıklanan *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) 'de kanıtlanmıştır. Bu çalışmada yoğun insülin tedavisi uygulanan tip 2 diyabetik hastalarda 10 yılın sonunda Hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyindeki her %0,9'luk azalma mikrovasküler komplikasyon riskinde %25, makrovasküler komplikasyonlarda da %16 azalma sağladığı bildirilmiştir (1). Yine UKPDS'de HbA1c düzeyindeki her %1'lik artışın koroner arter hastalığı riskini %10 arttırdığı ve HbA1c düzeylerinin koroner arter hastalığı için major prediktör olduğu gösterilmiştir (2).

Tip 2 diyabetik hastalarda hedef açlık kan glukozu (AKG) ve HbA1c düzeylerine ulaşılması makrovasküler komplikasyon sıklığını önemli ölçüde azaltsa da, bu azalış; mikrovasküler komplikasyon sıklığındaki azalma kadar belirgin değildir (3). Birçok prospektif çalışmada AKG ve kan HbA1c düzeyi dışında tokluk kan glukozu (TKG) yüksekliğinin de makrovasküler komplikasyon sıklığını arttırdığı ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş (4-7) ve diyabete bağlı makrovasküler komplikasyonların önlenmesi veya tedavisinde TKG tedavi hedeflerinin bir parçası haline gelmiştir (8). Ayrıca yapılan bir çalışmada HbA1c düzeyi < 8,5 % olan hastalarda, HbA1c'deki değişkenliğin %50'sinin TKG düzeylerine bağlı olduğu da gösterilmiştir (9).

HbA1c diyabetik hasta takibinde kullanılan önemli bir laboratuvar parametresidir. HbA1c; hemoglobinin glukozla geriye dönüşümsüz olarak glikozillenmesi sonucu oluşup, yaklaşık 8-12 haftalık ortalama kan glukoz düzeyleri hakkında bilgi vermektedir. Kan HbA1c düzeylerinin belirlenmesinde hem AKG



hem de TKG'nun etkisi olduğuna göre (9,10); diyabetin kronik komplikasyonlarından korunabilmek ve hedef HbA1c düzeylerine ulaşabilmek için hem AKG, hem de TKG'nun hedef değerler içerisinde tutulması sağlanmalıdır. AKG normal sınırlarda olduğu halde, HbA1c düzeyleri yüksek olan hastalarda mutlaka TKG kontrolü yapılmalıdır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) diyabetik hastalarda hedef HbA1c düzeyini <7, AKG değerini 70-130 mg/dl, TKG değerini <180 mg/dl olarak önermiştir (11).

Tip 2 diyabet,  $\beta$  hücre fonksiyonlarında azalma ve ileri dönemlerinde  $\beta$  hücre kaybıyla giden bir hastalıktır (12). Bu değişimlere bağlı olarak glisemik kontrol bozulmakta ve bu durum mikro ile makrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu komplikasyonların önlenmesi ya da en azından seyrinin yavaşlatılabilmesi ancak iyi bir glisemik kontrol ile mümkün olabilmektedir (1-7).

Diyabetin tedavi algoritmasında diyet tedavisi, yaşam tarzı değişikliği ve OAD'lerle uygun kombinasyonlara rağmen glisemik hedeflere ulaşılmazsa en kısa sürede insülin tedavisine geçilmelidir.

İnsülin tedavi seçeneklerinden birisi ve en sık kullanılanı bazal insülin (glarjin veya detemir) + OAD kombinasyonlarıdır. Bu tedavi protokolünün yetersiz kaldığı durumlarda son yıllarda giderek kullanımını artan bazal plus tedavi rejimine geçmektir. Bu tedavi rejiminde genellikle OAD olarak metformine devam edilirken hangi öğünde tokluk kan glukozu en yüksek ise o öğünden hemen önce bir kısa etkili insülin eklenmektedir. Bazal plus rejiminde kısa etkili insülin eklenmesi en sık sabah kahvaltı öncesi veya akşam yemek öncesinde yapılmaktadır. Bizde çalışmamızda kısa etkili insülini (glulisin) akşam yemek öncesi vermeyi tercih ettik. Bunun nedeni ülkemizde en çok gıda tüketiminin akşam yemeklerinde olmasıdır.

Diğer sık kullanılan insülin tedavi seçeneklerinden biriside günde iki kez (sabah ve akşam) premix insülin (30/70, 25/75, 50/50 vs.) injeksiyonudur. Günde iki kez premix insülin tedavi rejiminde de metformin genellikle kesilmemektedir.

Daha az kullanılan, yine OAD'ye cevap vermeyen insülin rezervi çok azalmış komplikasyonlu hastalarda tercih edilen diğer bir insülin tedavi rejimi bazal bolus insülin uygulamasıdır. Burada öğünlerden önce kısa etkili insülin ve gece bazal insülin verilmektedir.

Çalışmamızda kontrolsüz tip 2 DM'li hastalarda, bahsedilen insülin tedavi rejimlerinden ülkemizde en sık kullanılan premix insülin tedavi rejimi ile kullanımı giderek artan bazal plus insülin tedavi rejimini karşılaştırmayı düşündük. Bu araştırmayı planlamamızın nedenlerinden biriside bizim çalışmamıza başladığımız dönemde bu iki tedavi rejimini karşılaştıran birkaç bildiri dışında yayınlanmış benzer başka bir çalışma olmaması idi. Ancak bu iki yıllık dönemde benzer makalelerin yayınlandığını görmekteyiz.

Biz bu amaçla 2013-2015 tarihleri arasında C-Peptit düzeyleri alt sınıra yakın, yani  $\beta$  hücre rezervi azalmış, OAD'ye cevap vermeyen toplam 80 hastaya metformin dışında aldıkları OAD'ler kesilerek; 45 hastaya bazal plus (gece 22:00'da insülin glarjin, akşam öğün öncesi insülin glulisin), 35 hastaya ikili premix insülin (sabah ve akşam öğün öncesi insülin aspart/ aspart protamin 30/70) ile tedavi vererek iki grubu glisemik kontrol açısından değerlendirdik. Ayrıca 3 ay süre ile izlenen hastalarda insüline bağlı komplikasyonları ve hasta uyumunu değerlendirmeye çalıştık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Tip 2 diyabetin patogeneğinde insülin direnci ve insülin salınım kusuru etkindir. İnsülin direnci olan kişilerde kompensatuar hiperinsülinemi gelişerek kan glukozu normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Zamanla  $\beta$  hücre fonksiyonunda azalmayla beraber insülin salınımında yetersizlik gelişmeye ve kan glukoz düzeyleri yükselmeye başlar (12). Bu periyod yaşam tarzı değişikliği ile kısmen yavaşlatılabilir de zamanla, hastalarda hedef glisemik değerlere ulaşmak için oral antidiyabetik (OAD) ilaç tedavisi gerekir. OAD ilaç tedavisi gören tip 2 diyabetik hastaların her yıl yaklaşık %5'inde OAD'lere sekonder yanıtızlık gelişmekte ve sonuçta glisemik kontrolün sağlanabilmesi için insülin tedavisi gerekmektedir (13).

Diyabetik olmayan sağlıklı erişkinlerde günlük toplam insülin salınımının yaklaşık %50'si öğünler arası ve gece boyunca bazal periyodlarda, geriye kalan %50'si ise postprandiyal dönemde salınır. Bir öğüne yanıt olarak  $\beta$  hücrelerindeki sekretuar granüllerinde daha önce hazırlanarak depolanmış insülinin hızlı salınımı gerçekleşir. Bu birinci faz'insülin salınımı öğün ile alınan besin yükünün periferde kullanımını kolaylaştırır, hepatik glukoz üretimini baskılar ve sonuç olarak postprandial glukoz yükselmesini sınırlar. Bunu normoglisemi sağlanana kadar devam eden ikinci faz'insülin salınımı takip eder (14). Sınırdaki glukoz toleransı veya erken evre tip 2 diyabet döneminde olan erişkinlerde bazal insülin salınımı hala etkilenmemiş olabilir ancak akut postprandiyal insülin salınımında, postprandiyal hipergliseminin eşlik ettiği progressif bir azalma vardır (15). Oral glukoz yüklemesi veya sabit bir öğünden sonra, prandiyal insülin salınımı gecikir ve bu olgular için karakteristik olan normal açlık glukozu seviyelerine rağmen yüksek postprandiyal glukoz konsantrasyonları şeklinde bir tablo karşımıza çıkar (16). Prandiyal glukoz uyarısına insülin yanıtının giderek bozulması  $\beta$  hücre kitlesinde progresif bir azalmaya neden olur ve bunun sonucunda da bazal insülin salınımı da yetersiz hale gelir (17).

Günümüzde Tip 2 DM olgularında insülin tedavisi endikasyonu olduğunda, sıklıkla kullanılan bir tedavi rejimi bazal insülin ve OAD kombinasyonudur. Bu tedavi ile amaç; açlık (kahvaltı öncesi) kan glukozu hedefine ulaşmaktır (18,19).

Erken evre tip 2 diyabet döneminde dahi akut postprandiyal insülin salınımında progressif bir azalma olduğu (15) göz önüne alınırsa bu tedavi rejimi yüksek postprandiyal glukoz konsantrasyonlarının kontrolünde yetersiz kalacaktır. Diyabetin kronik komplikasyonlarından korunabilmek ve hedef HbA1c düzeylerine ulaşabilmek için AKG yanı sıra TKG'nun hedef değerler içerisinde tutulması gerektiği de düşünülürse (11) kontrolsüz diyabet hastalarında yoğun insülin tedavisi başlanması uygun bir seçenektir.

Bu anlamda günümüzde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen farklı insan insülini kombinasyonları tedavide kullanılmaktadır. İnsülin aspart, insanlara uygulanması onaylanan ilk hızlı etkili insülin analoglarından. İnsülin molekülünün B-zincirinin C-terminal ucundaki 28 nolu Prolin aminoasidine aspartik asitin ilave edilmesi ile elde edilir. Bu farklılaştırma insülinin reseptöre bağlanmasını değiştirmez. Ancak insülin dimerleri ve heksamerlerinin oluşumunu bloke eder. Bunun sonucunda özellikle postprandiyal dönemde daha fazla sayıda aktif insülin monomerinin ortamda bulunmasını sağlar.

İnsülin aspart çok hızlı şekilde emilir. Etkisi 15 dakikada başlar, en yüksek biyolojik etkinliğe 60-90 dakikada ulaşır ve etkisi 4-5 saat devam eder. Regüler insülinle karşılaştırıldığında, en yüksek etki düzeyine daha hızlı ulaşır, daha hızlı olarak yüksek kan insülin konsantrasyonu sağlar, tokluk kan glukozu düzeylerini daha fazla düşürür. İnsülin lispro ise insülin molekülünün B-zincirinin C-terminal ucundaki 28 nolu prolin aminoasidi ile 29 nolu lizin aminoasidinin yer değiştirmesi ile elde edilir. Zaman – etki profili açısından gıda alımını takiben gelişen endojen fizyolojik insülin salınımını taklit eder. Ayrıca insülin aspart gibi dozun yemekten 30 dakika önce uygulanması gerekmediğinden öğün zamanları için hastaya esneklik sağlar ve bu durum da hasta uyumunu artırır. Protaminler ise küçük, arjininden zengin nükleer proteinler olup insülin ile birlikte kullanıldıklarında, insülinin yıkımını yavaşlatarak etki süresini uzatırlar. İnsülin aspart/aspart protamin 30/70 karışımı; %30 oranında insülin aspart ve yine %70 oranında insülin aspart protamin içerir.

İnsülin glarjin uzun etkili biyosentetik insan insülinidir. Normal insan insülininden 21. aminoasiti asparajin yerine glisin gelmesi ve B zincirinin C

terminaline iki arjinin kalıntısı eklenmesi ile ayrılır. NPH (Nötral Protamin Hagedon) insülin ile karşılaştırıldığında insülin glarjinin etkisi geç başlar, etki süresi daha uzundur (yaklaşık 24 saat) ve belirgin pik yapmaz. NPH insüline göre, hipoglisemi insidansı özellikle geceleri daha düşüktür. Glarjinle birlikte öğünlerdeki fizyolojik insülin salınımını taklit etmek için kısa etkili insülinde tedaviye eklenir.

İnsülin glulisin, insülin aspart ve lispro insülinler gibi hızlı etkili bir insülin analogudur. Aminoasit diziliminde B3 pozisyonundaki asparajin yerine lizin, b29 pozisyonundaki lizin yerine glutamik asidin gelmesi ile molekül; fizyolojik pH'da insan insülinine göre daha çözünür hale gelmekte ve daha hızlı emilime olanak sağlamaktadır. İnsülin glulisin etkisi 15 dakikada içerisinde başlar, pik saati 0.5 ila 1.5 saat arasında değişir ve etki süresi de ortalama 3-4 saattir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

35- 75 yaş aralığında olan, VKİ 25 – 35 kg/m<sup>2</sup> değerleri arasında değişen, önceden tek başına OAD kullanıp kan glukozu regülasyonu sağlanamayan (AKG>130mg/dL, TKG>180mg/dL, HbA1c> %7) Tip 2 DM’li hastalar çalışmaya alındı.

#### 3.1. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

1. VKİ > 35 kg/m<sup>2</sup>
2. Eşlik eden ciddi sistemik hastalık varlığı
3. Serum kreatinin değerinin erkeklerde 1,5 mg/dL’nin ve kadınlarda 1,4 mg/dL’nin üzerinde olması
4. Karaciğer fonksiyon testlerinin normal değerinin 2,5 katı ve üzerinde olması

Çalışmaya katılan tüm hastalara, Ufuk Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ‘bilgilendirilmiş olur formu’ okutulup imzalandıktan sonra ideal kilolarına uygun diyabetik diyet verildi. Toplam 80 tip 2 DM’li hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 45’i grup 1’i ,35’i grup 2’ye eşit şekilde rastgele olarak seçildi. Her iki gruptaki kontrolsüz tip 2 DM’li hastaların metformin hariç kullandıkları diğer OAD’ler kesildi. Her iki grupta Metformin 1000 mg 2x1 (Glucophage® 1000 mg film tablet, Merk İlaç Ecza Kimya Ticaret Ltd.Şti., Türkiye), çalışma sonuna kadar kullanılmaya devam edildi. , grup 1’deki hastalara bazal insülin rejimi için gece saat 22:00’da insülin glarjin (Lantus® (insulin glargine injection 100 Units/mL, Sanofi Aventis) ve akşam öğününden hemen önce insülin glulisin (Apidra® solostar 100 birim/ml, Sanofi Aventis) başlanırken, grup 2’deki hastalara sabah ve akşam premix insülin 30/70( insülin aspart/aspart protamin 30/70 karışımı(Novomix 30 Flexpen 100 IU 5 Flexpen,Novo Nordisk)) tedavisi başlandı. Hastaların insülin ihtiyacı Tablo 3.1’deki formüle göre hesaplandı.

Hastalar 3 ay süre ile izlenirken hedef AKG ve TKG değerlerine ulaşmaya kadar insülin doz titrasyonu yapıldı.

**Tablo 3.1.** İnsülin doz hesaplama formülü (23)

	<b>NORMAL KİLOLU</b>	<b>OBEZ</b>
<b>Fiziksel aktivitesi yoğun</b>	0.3 IU/kg/gün	0.5 IU/kg/gün
<b>Fiziksel aktivitesi orta</b>	0.4 IU/kg/gün	0.6 IU/kg/gün
<b>Fiziksel aktivitesi hafif</b>	0.4 IU/kg/gün	0.8 IU/kg/gün

Hastaların demografik bilgileri, boyları, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri, bel çevreleri, kan basınçları kayıt edildi (Tablo 4.1.). Çalışma başlangıcında tüm hastalardan rutin olarak AKG, TKG, HbA1c, LDL, HDL, TG, T.Kol, BUN, Cr, AST, ALT, TSH, C-Peptit, Fruktozamin ve ürik asit bazal değerleri istenerek, bu bilgiler kayıt altına alındı. Hastaların tamamına insülin kalem ve enjeksiyon eğitimi verildi. Hipoglisemi ile mücadele ve hipoglisemi esnasında yapması gerekenler konusunda hasta ve bir yakını eğitildi. Hastalara evde glukometre ile kapiller glukoz ölçümü eğitimi verildikten sonra, her gün en az 1 defa (her sabah mutlaka) kapiller glukoz ölçümüne ilaveten, her gün farklı saatlerde ve hipoglisemik atak esnasında kapiller glukoz ölçümü yapmaları ve takip defterine kayıt etmeleri istendi. Bunun haricinde dört haftada bir, iki gün, sabah açlık-tokluk, öğlen açlık-tokluk, akşam açlık-tokluk, gece 22:00 ve 03:00 da olmak üzere günde 8 kez kapiller kan glukozu profili oluşturup, kaydetmeleri istendi. Bütün hastalara kapiller glukoz düzeylerine göre Tablo 3.2’de belirtildiği gibi insülin doz skalası verilerek hedef AKG 70-130 olacak şekilde, insülin doz ayarlaması yapmaları gerektiği anlatıldı.

**Tablo 3.2.** İnsülin doz ayarlama skalası

<b>Hedef sabah AKG değeri 70 ile 130 mg/dl arası</b>
*Eğer sabah AKG ya da günün herhangi bir saatindeki kan glukozunuz 70 mg/dl'nin altında ise ve bunun nedeni beslenmede öğün atlama değil ise 2 Ünite doz azatımı
* Eğer sabah AKG 131 ile 150 mg/dl arasında ise ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 2 Ünite doz artırımını
* Eğer sabah AKG 151 ile 170 mg/dl arasında ise ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 4 Ünite doz artırımını
* Eğer sabah AKG 171 ile 190 mg/dl arasında ise ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 6 Ünite doz artırımını
* Eğer sabah AKG 191 mg/dl ve üzerinde ise ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 8 Ünite doz artırımını

Hastaların 3 ay süreyle 4 haftada bir 2 gün günde 8 kez bakılan kapiller glukoz profili ölçüm sonuçları ile poliklinik kontrollerine gelmeleri planlandı. İki haftada bir yapılan kontroller sırasında hastaların diyetle uyum durumu ve egzersiz kapasiteleri sorgulandı, var ise hipoglisemik atakları değerlendirildi ve kan glukozu düzeyleri değerlendirilerek gerekirse insülin doz modifikasyonu yapıldı, ya da hasta doz değişikliği yapma konusunda bilgilendirildi. Tedavinin 3. ayında hastalar yine kontrole çağırılarak boyları, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri, bel çevreleri, kan basınçları kayıt edildi. AKG, TKG, HbA1c, LDL, HDL, TG, T.Kol, BUN, Cr, AST, ALT, TSH,C-Peptit, Fruktozamin ve ürik asit değerleri istendi. Hipoglisemik atak sıklığı ve nedeni sorgulanarak kayıt edildi. Hastaların insülin tedavi rejimlerine uyumu ve memnuniyet durumu değerlendirildi.

Çalışmanın birincil amacı hedef popülasyonda bazal/plus tedavisi ile 2'li premix insülin tedavi kullanımının AKG, TKG, HbA1c üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması, ikincil amacı ise bu tedavilerin, hasta tarafından bildirilen semptomatik ve ciddi hipoglisemik olay, LDL,HDL, TG , T.Kol. ve vücut ağırlığı gibi parametrelerine olan etkilerinin değerlendirilmesi idi.



Kan glukozunun 55mg/dl altında olması ve beraberinde hipoglisemi belirti ve bulgularının olması semptomatik hipoglisemi olarak, kan glukozunun 40 mg/dl altında olması veya hastanın başkalarının yardımına ihtiyaç duyması ise ciddi hipoglisemi olarak tanımlandı.

AKG ve TKG ölçümü spektrofotometrik-kolorimetrik heksokinaz yöntemiyle (Toshiba Abbot Aeroset), HbA1c ise High Pressure Liquid Chromotography (HPLC) yöntemiyle bakıldı. Evde yapılan kapiller kan glukozu profili Accu-check Go glukoz ölçüm aleti kullanılarak yapıldı.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows version 15.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, median (ortanca), minimum ve maksimum değerler ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımları sağlandığında t testi ile parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann Whitney testi ile incelendi. Nitelik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığına ise ki kare testi ile bakıldı. Bazal ve tedavi sonrası ölçümleri bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi  $p=0,05$  olarak belirlendi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 80 hasta katıldı. Grup 1, 45 hastadan ve grup 2, 35 hastadan oluşturuldu. Grup 1 bazal plu (gece saat 22:00'da insülin glarjin/akşam öğününde insülin glulisin) ve Metformin 1000 mg 2x1, grup 2 ise günde iki kez premix (insülin aspart/aspart protamin) 30/70 karışımı ve Metformin 1000 mg 2x1 tedavisi almaktaydı.

Gruplar arasında hasta sayısı, hasta yaşı, başlangıç boy, VKİ, bel çevresi, HbA1c, LDL, HDL, TG, T.Kol., BUN, Cr, AST, ALT, C-Peptit, Fruktozamin, ürik asit açısından anlamlı fark yoktu, ancak AKG, TKG ve Fruktozamin değerleri Grup 2 (premix grubu)'de grup 1 (bazal plus grubu)'e göre anlamlı yüksek idi (AKG p=0,044 TKG p= 0.038 ve Fruktozamin p=0.008).

**Tablo 4.1.** Olguların başlangıç demografik bilgilerileri

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>P</b>
Cinsiyet (E/K)	23/22 (%51,1/%48,9)	13/22 (%37,1/%62,9)	0,308
Ağırlık (kg)	82,8±12,4	82,0±15,6	0,811
Boy (m)	1,67±0,08	1,66±0,07	0,511
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,7±4,3	29,9±5,8	0,884
BÇ (cm)	110,5±12,4	112,7±12,1	0,430

**Tablo 4.2.** AKG karşılaştırması

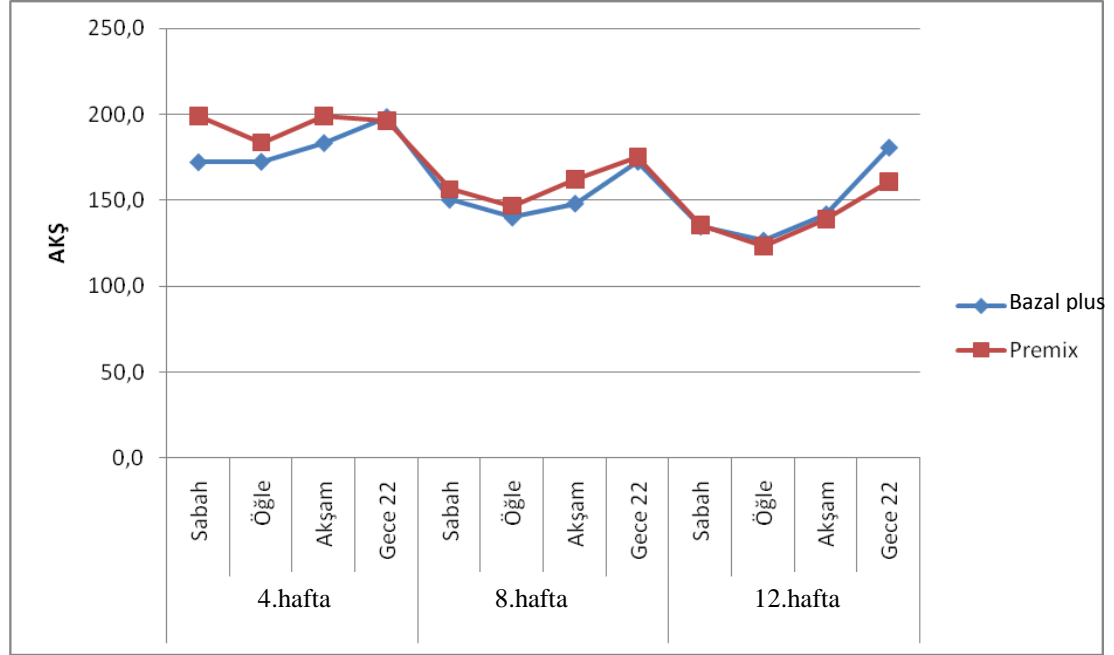
	<b>Bazal plus(n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç(mg/dl)	218,5±84,4	255,6±75,2	0,044
12. hafta(mg/dl)	137,7±37,4	142,1±36,3	0,592
Grup içi p	<0,001	<0,001	

Tedavi sonrası 3.ayda AKG grup 1’de  $137.7\pm37.4$ , grup 2’de  $142,1\pm36,3$  saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tablo 4.3.** 2. 4. ve 8.haftalardaki AKG değerleri

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
4*.1§.S AKG	172,1±52,4	198,9±40,1	0,014
4*.1§.Ö AKG	172,4±47,2	183,5±45,2	0,292
4*.1§.A AKG	183,3±53,4	198,7±49,3	0,190
4*.1§.GECE 22	198,4±53,7	196,2±55,3	0,859
8*.1§.S AKG	150,3±32,9	156,3±44,1	0,488
8*.1§.Ö AKG	140,0±38,7	146,6±48,1	0,497
8*.1§.A AKG	148,1±42,0	162,0±50,0	0,179
8*.1§.GECE 22	172,4±51,7	175,1±46,0	0,811
12*.1§.S AKG	134,7±59,6	135,4±46,2	0,953
12*.1§.Ö AKG	126,6±30,8	123,1±42,3	0,668
12*.1§.A AKG	141,9±40,4	138,8±67,5	0,800
12*.1§.GECE 22	180,6±51,6	160,7±49,2	0,085
4*.2§.S AKG	168,4±41,6	191,4±41,1	0,016
4*.2§.Ö AKG	174,4±51,9	180,5±51,7	0,605
4*.2§.A AKG	176,9±46,7	188,7±50,2	0,283
4*.2§.GECE 22	183,6±41,2	179,7±37,1	0,665
8*.2§.S AKG	140,8±32,0	145,8±44,9	0,557
8*.2§.Ö AKG	139,2±37,9	148,1±52,6	0,380
8*.2§.A AKG	151,4±40,5	160,1±45,7	0,370
8*.2§.GECE 22	179,7±59,0	182,6±40,8	0,804
12*.2§.S AKG	127,9±36,6	132,1±45,3	0,646
12*.2§.Ö AKG	137,8±44,9	135,7±33,9	0,816
12*.2§.A AKG	143,5±46,0	129,1±35,9	0,131
12*.2§.GECE 22	160,1±43,6	164,6±57,5	0,691

\*:Hafta Ş: Gün S: Sabah Ö: Öğlen A: Akşam AKG: Açlık Kan Glukozu(mg/dl)



**Grafik 4.1.** Tedavi öncesi AKG değerleri ve tedavinin 3. ayında AKG değişimleri

**Tablo 4.4.** TKG karşılaştırması

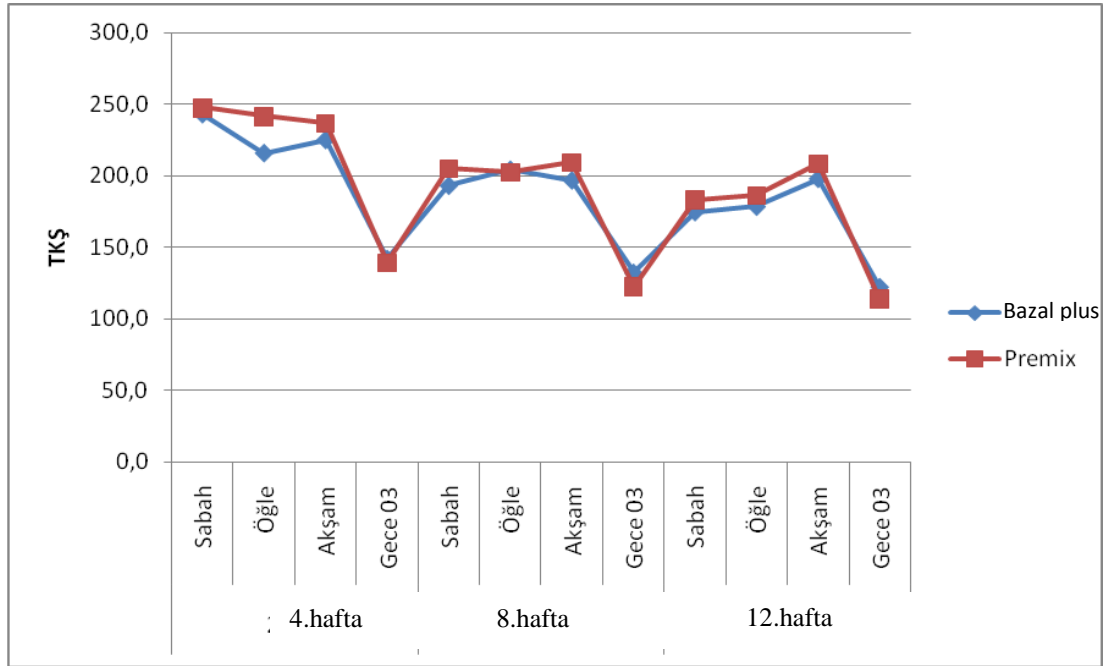
	<b>Basal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç(mg/dl)	296,1±95,8	339,4±84,5	0,038
12.hafta(mg/dl)	203,6±41,9	223,0±45,9	0,052
Grup içi p	<0,001	<0,001	

Başlangıçta Grup 2'nin grup 1'e göre TKG anlamlı yüksekti. Tedavi sonrası 3. ayda TKG grup 1'de  $203,6 \pm 41,9$  mg/dl, grup 2'de  $223,0 \pm 45,9$  mg/dl saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tablo 4.5. 2. 4.ve 8.haftalardaki TKG değerleri**

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
4*.1§.S TKG	243,1±51,5	247,7±55,2	0,702
4*.1§.Ö TKG	215,8±51,4	241,4±39,1	0,017
4*.1§.A TKG	225,0±61,6	236,9±70,6	0,425
4*.1§.GECE 03	141,6±45,1	139,1±44,0	0,802
8*.1§.S TKG	193,0±36,5	205,0±43,2	0,185
8*.1§.Ö TKG	204,1±54,0	202,7±51,3	0,902
8*.1§.A TKG	196,7±47,1	209,4±50,6	0,251
8*.1§.GECE 03	132,0±44,6	122,3±39,0	0,312
12*.1§.S TKG	174,5±55,8	183,1±67,4	0,538
12*.1§.Ö TKG	178,3±48,2	186,3±48,2	0,465
12*.1§.A TKG	197,9±53,7	208,6±56,8	0,388
12*.1§.GECE 03	122,0±50,1	113,7±40,8	0,428
4*.2§.S TKG	215,4±50,8	245,1±47,8	0,010
4*.2§.Ö TKG	217,2±52,2	244,1±56,7	0,031
4*.2§.A TKG	217,7±55,2	227,4±46,9	0,405
4*.2§.GECE 03	128,7±31,5	126,7±37,0	0,803
8*.2§.S TKG	203,7±41,5	200,7±40,0	0,745
8*.2§.Ö TKG	193,2±40,1	218,9±57,3	0,021
8*.2§.A TKG	194,6±48,5	214,1±59,1	0,110
8*.2§.GECE 03	125,3±43,6	111,7±29,8	0,120
12*.2§.S TKG	181,5±54,2	184,0±52,0	0,836
12*.2§.Ö TKG	182,3±46,5	199,4±42,6	0,095
12*.2§.A TKG	188,3±45,7	209,5±61,2	0,080
12*.2§.GECE 03	115,9±47,7	105,5±34,5	0,281

\*: Hafta §: Gün S: Sabah Ö:Öğlen A: Akşam AKG: Açlık Kan Glukozu(mg/dl)



**Grafik 4.2.** Tedavi öncesi TKG değerleri ve tedavinin 3. ayında TKG değişimleri

**Tablo 4.6.** Fruktozamin karşılaştırması

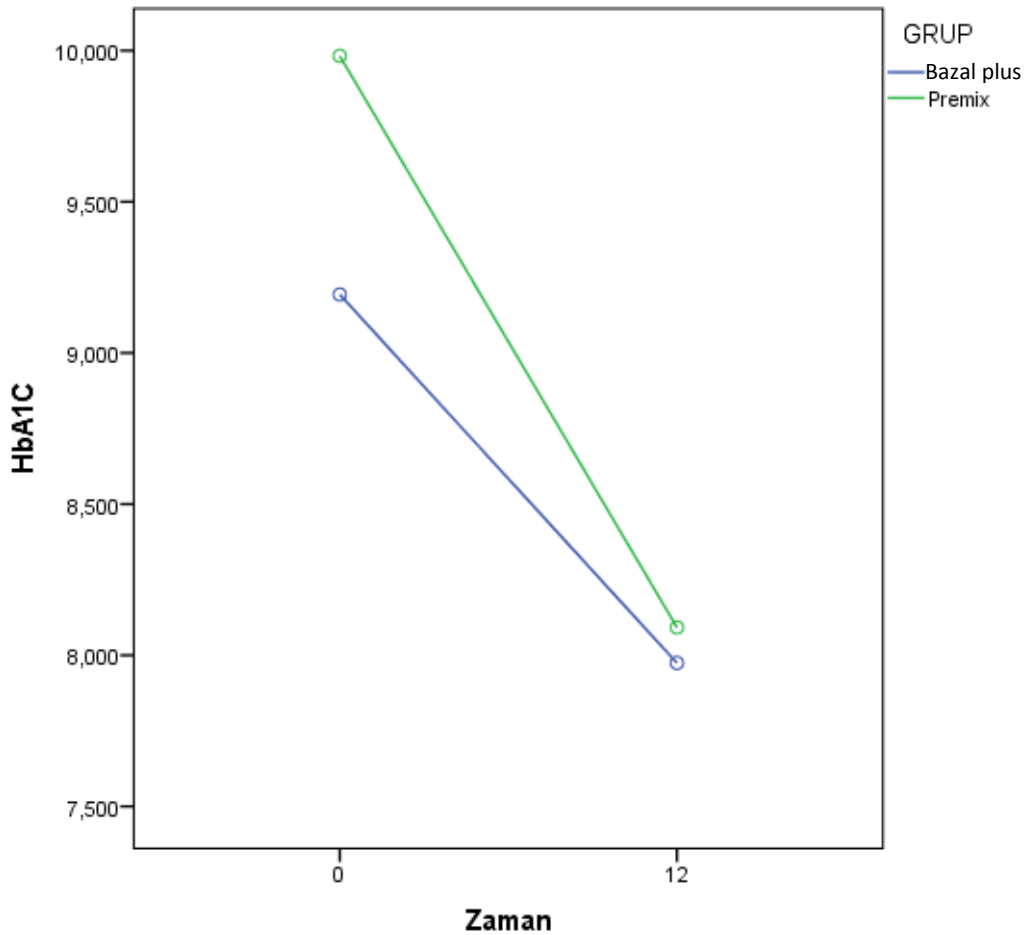
	<b>Basal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç(mmol/l)	291,4±50,3	326,6±65,1	0,008
12.hafta(mmol/l)	256,8±50,6	262,8±45,0	0,578
Grup içi p	<0,001	<0,001	

Başlangıçta Grup 2'nin grup 1'e göre Fruktozamin anlamlı yüksekti. Tedavi sonrası 3. ayda Fruktozamin grup 1'de  $256,8 \pm 50,6$  mmol/l, grup 2'de  $262,8 \pm 45,0$  mmol/l saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tablo 4.7.** HbA1C karşılaştırması

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç (%)	9,19±1,92	9,98±1,75	0,062
12.hafta (%)	7,97±1,57	8,09±1,42	0,730
Grup içi p	<0,001	<0,001	

Tedavi sonrası 3.ayda HbA1c grup 1’de %7,97±1,57, grup 2’de % 8,09±1,42 olarak saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p =0,004$ ).Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



**Grafik 4.3.** Tedavi öncesi HbA1C değerleri ve tedavinin 3.ayında HbA1c değişimleri

**Tablo 4.8.** AST karşılaştırması

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç (U/L)	19,6±10,2	19,6±6,7	0,997
12.hafta (U/L)	19,5±9,3	19,3±6,9	0,902
Grup içi p	0,918	0,800	

**Tablo 4.9.** ALT karşılaştırması

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç (U/L)	24,9±17,4	25,6±11,2	0,833
12.hafta (U/L)	20,8±13,9	20,7±8,5	0,957
Grup içi p	0,015	0,010	

**Tablo 4.10.** BUN karşılaştırması

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç (mg/dl)	15,8±6,5	15,5±4,8	0,816
12.hafta (mg/dl)	16,7±9,3	15,1±5,3	0,386
Grup içi p	0,390	0,747	

**Tablo 4.11.** Kreatinin karşılaştırması

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç (mg/dl)	0,93±0,26	0,88±0,29	0,455
12.hafta (mg/dl)	0,96±0,35	0,94±0,30	0,757
Grup içi p	0,361	0,148	



**Tablo 4.12.** ÜA karşılaştırması

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç(mg/dl)	5,02±1,63	5,22±1,84	0,609
12.hafta(mg/dl)	4,66±1,30	5,01±1,07	0,207
Grup içi p	0,095	0,378	

Her iki grup arasında AST, ALT, BUN, Cr,ÜA değerleri arasında çalışmanın başlangıcında ve sonunda anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.13.** Total kolesterol karşılaştırması

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç(mg/dl)	202,6±51,3	201,3±50,9	0,911
12.hafta (mg/dl)	199,6±38,2	190,6±46,5	0,349
Grup içi p	0,660	0,174	

Tedavi sonrası 3.ayda Total Kolesterol düzeyi grup 1’de 199,6 ± 38,2 mg/dl, grup 2’de 190,2 ± 46,5mg/dl saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı değişiklik izlenmedi (sırasıyla p=0,660, p=0,174). Gruplar arasında da anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.14.** HDL karşılaştırması

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç(mg/dl)	39,6±11,2	36,0±9,7	0,141
12.hafta(mg/dl)	40,5±8,3	37,0±8,2	0,060
Grup içi p	0,369	0,431	

Tedavi sonrası 3.ayda HDL grup 1’de  $40,5 \pm 8,3$ mg/dl, grup 2’de  $37,0 \pm 8,2$  mg/dl saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı değişiklik izlenmedi (sırasıyla  $p=0,369$ ,  $p=0,431$ ). Gruplar arasında da anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo4.15.** LDL karşılaştırması

	<b>Bazal plus (n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç(mg/dl)	124,9±44,4	131,7±36,1	0,465
12.hafta (mg/dl)	123,4±33,7	116,2±34,4	0,352
Grup içi p	0,785	0,020	

Tedavi sonrası 3.ayda LDL grup 1’de  $123,4 \pm 33,7$  mg/dl, grup 2’de  $116,2 \pm 34,4$ mg/dl saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı değişiklik izlenmedi (sırasıyla  $p=0,465$ ,  $p=0,352$ ). Gruplar arasında da anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.16.** Triglicerid karşılaştırması

	<b>Bazal plus(n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç(mg/dl)	183,9±97,8	210,2±95,6	0,232
12.hafta(mg/dl)	165,0±67,5	190,5±80,9	0,129
Grup içi p	0,085	0,113	

Tedavi sonrası 3.ayda TG grup 1’de  $165,0 \pm 67,5$  mg/dl, grup 2’de  $190,5 \pm 80,9$  mg/dl saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlenmedi (sırasıyla  $p=0,085$ ,  $p=0,113$ ). Gruplar arasında da anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.17.** C-Peptit karşılaştırması

	<b>Bazal plus(n=45)</b>	<b>Premix (n=35)</b>	<b>Gruplar arası p</b>
Başlangıç (ng/ml)	1,33±1,30	1,17±0,85	0,543
12.hafta(ng/ml)	1,21±1,11	1,03±0,79	0,407
Grup içi p	0,164	0,121	

Tedavi sonrası 3.ayda C-peptid grup 1’de  $1.21 \pm 1,11$  ng/ml, grup 2’de  $1.03 \pm 0.79$  ng/ml saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında iki grupta ve gruplar arasında C-peptid düzeylerinde anlamlı bir değişim izlenmedi (sırasıyla  $p=0,164$ ,  $p=0,121$ ).

**Tablo 4.18.** Olguların tedavi öncesi ve sonrası açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu ve HbA1c düzeyleri

	<b>GRUP 1</b>		<b>GRUP 2</b>	
	<b>Tedavi öncesi</b>	<b>Tedavi sonrası</b>	<b>Tedavi öncesi</b>	<b>Tedavi sonrası</b>
<b>AKG(mg/dl)</b>	218,5 ±84,4	137,7±37,4	255,6±75,2	142,1±36,3
<b>TKG(mg/dl)</b>	296,1±95,8	203,6±41,9	339,4±84,5	223,0±45,9
<b>HbA1c(%)</b>	9,19±1,92	7,97±1,57	9,98±1,75	8,09±1,42

Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında; AKG, TKG, HbA1C düzeylerinde grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi süresince görülen toplam semptomatik hipoglisemi grup 1’de 7 olguda (%15,5) ve grup 2’de 9 olguda (%25,7) görüldü. Gruplar arasında semptomatik hipoglisemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ( $p=0,038$ ). Bu durum diyet düzensizliğine bağlandı.

Tedavi süresince görülen toplam ciddi hipoglisemi grup 1’de 1 olguda (%4,5) ve grup 2’de 2 olguda (%5,7) görüldü. Gruplar arasında ciddi hipoglisemi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,786$ ).

## 5. TARTIŞMA

Tip 2 diyabette glisemik kontrolün bozulmasıyla oluşan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi ya da seyrinin yavaşlatılması iyi bir glisemik kontrolle mümkündür(1-7). Uygun ve yeterli OAD kombinasyonları ile glisemik kontrol sağlanmayan hastalara OAD ve insülin kombinasyonları veya sadece insülin tedavi rejimleri ile devam edilerek bu kontrol sağlanmaya çalışılmaktadır (13,18).

Tinahones ve ark. yaptığı çalışmada, günde iki kez premix 25/75 (sabah ve aşam öğünlerinden önce) ile bazal plus (günde bir kez bazal insülin glarjin ve günde bir kez kullanılan insülin lispro)'ın karşılaştırıldığı randomize faz IV çalışmasında; premix insülin 25/75 ile bazal plus tedavi rejimlerinin etkinlik açısından eşit olup olmadığı 24. haftada HbA1c bakılarak karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; ortalama kan glukozu, glisemik değişkenlik, toplam tolere edilebilirlik ve hasta-yıl başına hipoglisemik ataklar, çalışma boyunca tedaviler arasında önemli bir farklılık göstermemiş ve çalışma sonunda her iki insülin tedavi rejimi için de toplam günlük insülin dozları arasında fark bulunmamıştır. İki rejim arasında hipoglisemik epizodlar açısından önemli bir fark gözlemlenmemiştir. 24. haftanın sonunda HbA1c düşüşüne bakıldığında her iki tedavi grubunda da anlamlı HbA1c düşüşü sağlanmış ve her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Daha ileri düzeyde yapılan istatistiksel değerlendirmede HbA1c değişiminde bazal plus tedavisine kıyasla ikili premix insülin tedavisinde istatistiksel olarak anlamlı üstünlük elde edildiği gösterilememiştir (p=,010). Sonuçta araştırmacılar glisemik kontrol açısından premix tedavi rejiminin bazal-plus tedavi rejiminden üstün olduğunu iddia etmişlerdir. Çalışma bazal insülin ve OAD tedavi rejimi uygulanan ancak yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda insülin tedavisinin yoğunlaştırılması için her iki insülin rejiminin(bazal plus veya günde iki kez premix insülin) kullanımını bir seçenek olarak destekleyen mevcut kılavuzlara ek kanıtlar sağlamışlardır (21).

Vora ve ark. yaptığı başka bir çalışmada glisemik kontrol sağlanamayan 165 hastaya bazal plus (gece insülin glarjin ve kahvaltı öncesi glulisin), 170 hastaya

sabah ve akşam öğününden önce premix 30 insülin aspart/aspart protamin 30/70) tedavisi verilip hastalar 24 hafta izlenerek glisemik kontrol açısından karşılaştırılmıştır.. Metformin dışında diğer OAD'leri kesilen hastalarda HbA1C düzeylerindeki düşüşün bazal plus tedavisi alan grupta, premix insülin tedavisi alan gruptan daha az olmadığı saptanmıştır (25). Bizim çalışmamızda da her iki grupta 3. Ayda ölçülen HbA1C düzeylerindeki düşüş arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Belçika'da 37 merkezde ve Hollanda'da 19 merkezde yapılan prospektif ATLANTIC çalışmasında ise; premix insülin tedavisinden bazal glarjin ve günde iki kez hızlı etkili insülin tedavi(bazal plus plus) rejimine geçişin etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. 3 ve 6 aylık izlemlerle HbA1C düzeyleri, VKİ, kilo alımı, insülin dozları, hipoglisemik olaylar ve tedavi memnuniyeti değerlendirilmiştir. Premix insülin tedavisinden bazal prandiyal insülin tedavisine geçen hastalarda insülin dozları, vücut ağırlığı, VKİ değişmezken, hipoglisemik olayların artmadığı gözlenmiştir. Genel tedavi memnuniyetinin ise önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (26).

William ve ark. OAD ile glisemik kontrol sağlanamayan 586 hastada değişik insülin tedavi rejimlerini karşılaştırmıştır. 197 hastaya premix insülin 30/70 (insülin aspart/aspart protamin) ve 195 hastaya da bazal plus (gece insülin glarjin ve kahvaltı öncesi tek doz insülin glulisin), 194 hastaya insülin glarjine adım adım 3 doz insülin glulisin eklenmiştir. Tüm gruplarda benzer glisemik kontrol ve vücut ağırlığı saptanırken, AKG ve hedeflenen HbA1C düzeyi bazal insülin tedavi rejimlerinde daha iyi, hipoglisemi sıklığı ise premix grubunda daha fazla saptanmıştır. Ortalama yanıt bazal plus grubunda bazal bolus grubundan daha büyük bulunmuştur (28). Bizim çalışmamızda ise bazal plus tedavisinin APG'na etkisi premix insülin tedavisine benzer bulunurken hipoglisemi sıklığı bu çalışmadaki gibi premix grubunda daha yüksek saptanmıştır.

Matthew ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise OAD ile glisemik kontrolün sağlanamadığı 572 hastayı William ve ark. çalışmasına benzer şekilde üç gruba (iki doz premix, bazal plus, bazal bolus) glisemik kontrol açısından değerlendirilmiş ve William ve arkadaşlarına benzer sonuçlar elde etmişlerdir, her üç tedavi rejiminde de glisemik kontrolün sağlandığı, hipoglisemi riskinin premix

grubunda daha fazla olduğu, insülin dozları ile kilo artışının paralel seyrettiği saptanmıştır (29).

Bu çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda olduğu gibi OAD'lere cevap vermeyen hastalarda bu metodlarla insülin tedavisine geçilmesinin daha iyi glisemik kontrol sağladığı saptanmıştır..

### **5.1. Açlık Kan Glukozuna Etkileri**

Normal kişilerde AKG'nun üst sınırı 100 mg/dl olarak kabul edilmektedir. Çeşitli yayınlarda diyabetik hastalarda ise hedef AKG'nun 90 ile 130 mg/dl arasında olmasının yeterli olduğu ileri sürülmektedir. Amerikan Diyabet Derneğinin (ADA) bu konuda kabul ettiği değer ise 130 mg/dl'nin altındadır (11). Diyabetik hastalarda bu hedef değgerlere ulaşmak için, daha önce bahsedilen algoritmaya bağlı kalınmalıdır (13,18).

Ligthelm ve ark. toplam 280 Tip 2 DM'li hastada günde iki doz premix insülin 30/70 (insülin aspart/aspart protamin ) ve metformin tedavisi alan hastalarla bazal insülin (insülin glarjin, metformin ve sekretogog) alan iki grubu karşılaştırıldıklarında; insülin glarjin ve sekretogog tedavisi alan grupta açlık kan glukoz seviyelerindeki düşüşün daha fazla olduğu saptanmıştır. Her iki grupta tokluk kan glukozu ve HbA1C düzeyindeki düşüşün aynı olması üzerine günde iki doz yerine tek doz yapılan insülin enjeksiyonu ile yeterli glisemik kontrol sağlanabildiği savunulmuştur (22).

Janka ve ark. yaptığı çalışmada tek doz insülin glarjin tedavisi alan hastalar ile günde iki kez premix insülin (30/70) tedavisi alan hastalar 24 hafta izlenerek karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonunda bazal insülin tedavisi alan grupta, açlık kan glukoz düzeyindeki düşüşün daha önceki çalışmada olduğu gibi premix insülin tedavisi alan gruptan daha fazla olduğu saptanmıştır (23).

Çalışmamızda tedavi sonrası 3.ayda ortalama AKG grup 1'de  $137,7 \pm 37,4$  mg/dl, grup 2'de  $142,1 \pm 36,3$ mg/dl saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Bununla birlikte gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 2 ve grup 1'de AKG'undaki düşüş farkı istatistiksel olarak anlamsızdı. Çalışmamızda elde

edilen sonuç Tinahones ve ark. yaptığı çalışma ile benzer olup, gruplar arasında AKG'undeki düşüş oranında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Ancak diğer çalışmalarda AKG 'daki düşüşün daha fazla olması bizim hastalarımızın diyetle uyumsuzluğu ve insülin doz titrasyonunun iyi uygulanamamasıyla açıklanabilir.

## 5.2. Tokluk Kan Glukozuna Etkileri

Normal kişilerde AKG'nun üst sınırı 140 mg/dl'yi geçmemektedir. Diyabeti olan hastalarda hem epidemiyolojik; hem de girişimsel birçok çalışmada TKG değerleri ile kardiyovasküler hastalık ya da inme gibi makrovasküler komplikasyonlar arasında sıkı bir ilişki saptanmıştır (4-7, 26,27). Bütün bu çalışmaların ışığında ADA halen hedef TKG değerini <180mg/dl olarak önermektedir (11).

Ligthelm ve arkadaşları Tip 2 DM'li hastalarda günde iki doz insülin aspart (30/70) ve metformin tedavisi alan bir grup ile bazal insülin olarak insülin glarjin, metformin,ve sekretogog alan diğer grubla karşılaştırıldıklarında, her iki grupta TKG seviyelerinde benzer bir düşüş olduğunu saptamışlardır (22).

Shanik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kontrolsüz tip 2 diyabetin ilerleyici doğası nedeniyle, yalnız bazal insülin tedavisi ile uzun vadede yeterli glisemik kontrol sağlamanın mümkün olamayacağı ve bu nedenle insülin rejimlerinin özellikle TKG dalgalanmalarını kontrol etmek için yoğunlaştırılması gerektiğini belirtmişlerdir. Daha yoğuninsülin tedavisi gerektiren tip 2 diyabetli hastalarda, insülin premix insülinlerin geleneksel bazal-bolus rejimi yerine hipergliseminin sıkı kontrolü için basit, etkili ve kullanışlı bir seçenek sunacağını ifade etmişlerdir (27).

Çalışmamızda da tedavi sonrası 3.ayda ortalama TKG grup 1'de 203,6±41,9mg/dl, grup 2'de 223,0±45,9mg/dl saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ).Buna karşın gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 1 ve grup 2'deki düşüş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi.

### 5.3. HbA1c Üzerine Olan Etkileri

Tip 2 DM'da HbA1c son 2-3 aylık glisemik kontrolü gösteren önemli bir laboratuvar yöntemidir. Diyabet tedavisinin etkinliğini değerlendirmede en önemli yöntemlerden birisidir. ADA tarafında diyabeti kontrol altında olanlarda yılda 2 kez, olmayan hastalarda ise yılda 4 kez ölçülmesi önerilmektedir (11). Bir çok çalışmada A1c hedef değerlerine ulaşılmasının diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyon sıklığını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.

Malone JK ve ark. yaptığı bir çalışmada kan glukozu regülasyonu sağlanamayan Tip 2 DM'li olgularda premix insülin 25/75 ( lispro/lispro protamin) ile günde 2 kez enjeksiyon ve metformin tedavisi ile bazal insülin + OAD ( günde 1 kez insülin glarjin ve metformin) tedavisi karşılaştırılmıştır. Günde 2 kez karışım insülin kullanan hastalarda HbA1c ve postprandiyal kan glukozu düzeylerinde anlamlı azalma sağlanmasının yanı sıra daha az nokturnal hipoglisemi geliştiği gösterilmiştir (28).

Lankisch ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada Tip 2 DM'li tek doz bazal insülin tedavisi almakta olan hastaların tedavisine tek doz insülin glulisin eklenmesinin etkinlik ve güvenilirliğini incelemiştir. 6.ayda yapılan değerlendirmede bazal plus tedavi rejiminin HbA1c'de anlamlı azalma sağladığı gözlenmiştir. HbA1c<7% hedefine ulaşan hasta sayısının da arttığı saptanmıştır (24).

Riddle ve ark. kötü glisemik kontrolü olan hastaları günde iki kez premix insülin (insülin aspart/ aspart protamin), bazal plus (insülin glarjin + 1 kez glulisin) veya bazal / bolus (insülin glarjin + 3 kez glulisin) tedavi alacak şekilde gruplandırıldığı çalışmasında tüm gruplarda glisemik kontrolün iyileştiği ve HbA1c değerlerinin belirgin ölçüde gerilediği gösterilmiştir. HbA1c değerlerini düşürmede 2'li premix tedavi ile bazal plus rejimleri arasında fark saptanmazken, bazal bolus tedavisinin HbA1c değerlerini düşürmede göreceli olarak daha etkin olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada bazal plus tedavi rejiminin glisemik kontrolü sağlamada premix insülin tedavi rejimi kadar etkin olduğu bulunmuştur (24).

Çalışmamızda tedavi sonrası 3.ayda ortalama HbA1c grup 1'de % 7,97±1,57, grup 2'de % 8,09±1,42 saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki



grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ ).Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ise, HbA1c'deki düşüş grup 1'de daha iyi gibi görünse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular Riddle ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda HbA1C düzeyine paralel olarak son 1 haftalık ortalama plazma glukozunu gösteren fruktozamin düzeyinde de her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı.

#### **5.4. Hipoglisemi**

Tinahones ve arkadaşlarının günde iki kez premix insulin( lispro Mix25) ile günde bir kez insülin glarjin ve bazal plus (günde bir kez kullanılan prandial insülin lispro) tedavilerinin karşılaştırdığı çalışmasında her iki grup arasında toplam, semptomatik, asemptomatik, nokturnal veya şiddetli hipoglisemi riski açısından önemli bir fark gözlemlenmemiştir. Premix insülin 25 grubunda toplam 2 hastada şiddetli hipoglisemi görülmüş ise de premix insulin tedavinin sonlandırılmasına gerek kalmamıştır (21).

Janka ve ark. yaptığı başka bir çalışmada insülin glarjin tedavisi alan grup ile günde iki kez premix insülin (30/70) tedavisi alan grupları karşılaştırıldığında bilgilerin aksine premix insülin tedavisi alan grupta insülin glarjin tedavisi alan gruptan daha az hipoglisemik atak sıklığı olduğu saptanmıştır(23)

Riddle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipoglisemi sıklığı premix insülin tedavide, bazal plus grubuna göre daha fazla olmuştur (24).

Çalışmamızda hastalarla bire bir konuşmalardan elde edilen sonuçlara göre her iki tedavi rejimine hasta uyumu ve hasta memnuniyeti, muhtemelen her iki tedavi rejiminde de iki kez insülin enjeksiyonu yapılması nedeni ile birbirine benzerdi. Tedavi süresince toplam semptomatik hipoglisemi grup 1'de 7 olguda (%15,5) ve grup 2'de 9 olguda (%25,7) görüldü. Gruplar arasında semptomatik hipoglisemi açısından premix grubunda bazal plus grubuna göre daha fazla gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,038$ ).

Tedavi süresince görülen toplam ciddi hipoglisemi grup 1’de 1 olguda (%8,6) ve grup 2’de 2 olguda (%11,7) görüldü. Gruplar arasında ciddi hipoglisemi açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,786$ ). Burada elde edilen sonuca dayalı olarak, yoğun insülin tedavisi alan olgularda verilen insülin formundan bağımsız şekilde, semptomatik ve ciddi hipoglisemi riskinin ilaç tedavisinin bir yan etkisi olarak her zaman var olduğu düşünülebilir.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak her iki grupta başlangıç değerleri ile 3.aydaki değerleri karşılaştırıldığında;

AKG (grup 1’de 218,5 ±84,4mg/dl’den 137,7±37,4mg/dl’e, grup 2’de ise 255,6±75,2mg/dl’den 142,1±36,3mg/dl’e düştüğü izlendi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı; sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ).

TKG (grup 1’de 296,1±95,8mg/dl’den 203,6±41,9mg/dl’a, grup 2’de ise 339,4±84,5mg/dl’den 223,0±45,9mg/dl’a düştüğü saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı; sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  ).

HbA1c (grup 1’de %9,19±1,92’den %7,97±1,57’ye, grup 2’de ise %9,98±1,75’den %8,09±1,42’ye düştüğü görüldü ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı; sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p = 0,004$ ).

Tedavi süresince görülen toplam semptomatik hipoglisemi grup 1’de 7 olguda (%15,5) ve grup 2’de 9 olguda (%25,7) görüldü. Gruplar arasında semptomatik hipoglisemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ( $p=0,038$ ). Bu durum diyet ve insülin uyumsuzluğuna bağlandı.

Tedavi süresince görülen toplam ciddi hipoglisemi grup 1’de 1 olguda (%4,5) ve grup 2’de 2 olguda (%5,7) görüldü. Her ne kadar grup 2’de yani premix insülin 30 kullanan grupta fazla gibi görünse de gruplar arasında ciddi hipoglisemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,786$ ).

Çalışmamızda hasta sayısının az olması, her iki grup arasında sayısal olarak farklı hasta olması(bazal plus 45, premix 35), başlangıçtaki AKG, TKG ve HbA1C düzeylerinin premix grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olması ve izleme süresinin 3 ay gibi kısa olması çalışmamızın zayıf yönleridir. Bu nedenle çalışma sonuçlarını daha dikkatli bir şekilde yorumlamaya çalıştık.

Sonuç olarak OAD’ye cevap vermeyen tip 2 DM’li hastalarda insülin tedavisine geçişte hangi insülin rejiminin daha etkin veya etkisinin daha az olduğuna karar verebilmek için daha çok ve daha uygun tip 2 DM’li hasta sayısı ile daha uzun süre ile izleyerek karşılaştırma yapılmasının konuya daha açıklık getireceği

kanısında yız. Ayrıca tedavi uygulama seçeneğinde hastanın yaşam şekli, kültürü ve tıbbi yönden değerlendirilmesinin önemli olduğuna inanmaktayız.

Burada elde edilen sonuca dayanarak özellikle glisemik kontrolü kötü olan olgularda ilgili parametreleri kontrol altına almada, premixinsülin 30 (insülin aspart/aspart protamin karışımı) ve bazal plus (insülin galarjin/günde tek doz insülin glulisin) ile tedaviye başlanmasının etkin olacağı düşünülebilir.

## 7. ÖZET

### **Bazal (insülin glarjin) Plus ( insülin glulisin) ile Premix İnsülin 30/70 ( İnsülin Aspart/Aspart Protamin) Tedavi Rejimlerinin Karşılaştırılması**

Diyabetin kronik komplikasyonlarından korunabilmek ve hedef Hemogloblin A1c düzeylerine ulaşabilmek için açlık kan glukozunun yanı sıra tokluk kan glukozunun da hedef değerler içerisinde tutulması gerektiği düşünülürse kontrolsüz diyabet hastalarında insülin tedavisi başlanması uygun bir seçenektir. Çalışmamızda bazal (insülin glarjin) / plus (akşam öğününde insülin glulisin) ile premix insülin 30/70(insülin aspart/aspart protamin) kullanımının glisemik parametreler üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Daha önce tek başına oral antidiyabetik kullanıp kan glukozu regülasyonu sağlanmasında günlük çekilen (açlık kan glukozu>130mg/dL, tokluk kan glukozu>180mg/dL, Hemogloblin A1c > %7) 45 hastaya bazal (insülin glarjin) plus (akşam öğününde insülin glulisin) (grup 1), 35 hasta ya premix insülin ( insülin aspart/aspart protamin 30/70) (grup 2) tedavisi uygulandı.

Üç aylık tedavi sonrasında her iki grupta da başlangıç glisemik parametreler ile karşılaştırıldığında açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu ve Hemogloblin A1c değerlerinde anlamlı bir düşüş izlendi.

Sonuç olarak sabah ve akşam yemek öncesi verilen premix insülin preparatı olarak insülin aspart/aspart protamin 30/70 ile gece insülin glarjin ve akşam öğününden hemen önce insülin glulisin seçilmesinin, hem açlık kan glukozu, hem de tokluk kan glukozu ve Hemogloblin A1c'yi daha iyi kontrol altına almak için her ikisi de uygun tedavi seçenekleridir.

Tedavi süresince toplam semptomatik hipoglisemi grup 1'de 7 olguda (%15,5) ve grup 2'de 9 olguda (%25,7) görüldü. Gruplar arasında semptomatik hipoglisemi açısından fark olması diyet ve insülin uyumsuzluğuna bağlandı. Buna karşın gruplar arasında ciddi hipoglisemi açısından anlamlı fark izlenmedi.

**Anahtar kelimeler:** Tip 2 diabetes mellitus, insulin aspart/aspart protamin, açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, Hemogloblin A1c.

## 8. SUMMARY

### **The comparison of Basal plus Insulin (insulin glarjin+insulin glulisin) and Twice-Daily Premixed Insulin (insulin aspart/aspart protamin 30/70) Combinations**

In order to avoid the chronic complications of diabetes and achieve target glyated hemoglobin levels, besides achieving target fasting plasma glucose levels, target post-prandial plasma glucose levels should also be achieved. For this purpose, the implementation of insulin therapy in uncontrolled diabetic patients seems to be a suitable choice. In this study, we aimed to compare the effects of, basal insulin+ plus(insulin glarjin+insulin glulisin) and twice-daily premixed insulin30/70(insulin aspart/aspart protamin) combinations on the glycemic control parameters.

Among diabetic patients, who have been on oral antidiabetics or oral antidiabetics insulin (single/dual injection – basal/bolus premixed forms) and who had difficulty in the regulation of their blood glucose (fasting plasma glucose > 130 mg/dL, post-prandial plasma glucose > 180 mg/dL, glyated hemoglobin > % 7), 45 patients were randomly selected and started on basal insulin+ plus(insulin glarjin+insulin glulisin) (group 1), while 35 other, also randomly selected patients were twice-daily premixed insulin(insulin aspart/aspart protamin30/70 (group 2).

After 3 months of therapy, when compared to the initial status, a significant decrease in all the three glycemic control parameters, namely, fasting plasma glucose, post-prandial plasma glucose, and glyated hemoglobin levels, were observed in both groups.

As a result, the insulin preparations of insulin the morning and afternoon before meals aspart / aspart and protamine 30/70 night insulin glargine and evening meals just before insulin glulisin you littel both fasting blood glucose, and postprandial blood glucose and hemoglobin A1c better control to secure a proper treatment.

The total duration of the treatment of symptomatic hypoglycemia group 1 in 7 patients (15.5%) and in 9 patients in group 2 (25.7%) were observed. There is a difference between the groups in terms of symptomatic hypoglycemia were attributed to diet and insulin were attributed to the incompatibility. In contrast, no

significant difference between the groups in terms of severe hypoglycemia was observed.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, insulin aspart/aspart protamin, fasting plasma glucose, post-prandial plasma glucose, glycated hemoglobin.

## 9. KAYNAKLAR

1. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. The UK Prospective Diabetes Study Group: Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
3. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 May;48(5):937-42.
4. The DECODE study group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617-21
5. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, et al. Hyperglycemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population. The Hoorn study. *Diabetologica* 1999;42: 926-31.
6. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987;36: 689-92
7. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle aged nondiabetic men: 20 year follow up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21: 360-7.
8. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1-7.



9. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):881-5.
10. Foncesa V. Clinical significance of targeting postprandial and fasting hyperglycemia in managing type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion* 2003;19: 635-41.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-61.
12. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004 Dec;53 Suppl 3:S16-21.
13. Genuth S: Insuline use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990;13: 1240-64.
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. 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*. 2006 Aug;29(8):1963-72.
15. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahdenperä S, Lehtonen R, Ryysy L. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*. 2006 Mar;49(3):442-51. Epub 2006 Feb 3.
16. Skyler, J. (2000). Approach to hyperglycemia in the patient with diabetes mellitus; therapeutic objectives in type I diabetes. In H.D. Humes, DuPont H.L., et al., (Eds.), *Kelley's textbook on intern medicine* (pp.2635-2648). Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins.
17. Gastaldelli, A., Ferrannini, E., Miyazaki, Y., Matsuda, M., & DeFronzo, R. A. (2004). Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: Results from the San Antonio Metabolism (SAM) study. *Diabetologia*, 47, 31-39.

18. Bruttomesso D, Pianta A, Mari A, Valerio A, Marescotti MC, Avogaro A, Tiengo A, Del Prato S. Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 1999 Jan;48(1):99-105.
19. LeRoith D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med*. 2002 Oct 28;113 Suppl 6A:3S-11S.
20. Gao Y, Li G, Li Y, Guo X, Yuan G, Gong Q, Yan L, Zheng Y, Zhang J. Postprandial blood glucose response to a standard test meal in insulin-requiring patients with diabetes treated with insulin lispro mix 50 or human insulin mix 50. *Int J Clin Pract*. 2008 Sep; 62(9):1344-51. Epub 2008 Jul 24.
21. F.J. Tinahones, J.L. Gross, A. Onaca, S. Cleall, A. Rodriguez A. Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obes and Metab* 2014 oct;16(10):963-70.
22. Ligthelm RJ<sup>1</sup>, Gylvin T, DeLuzio T, Raskin P A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study. *Endocr Pract*. 2011 Jan-Feb; 17(1):41-50. doi: 10.4158/EP10079. OR.
23. Diabetes Care. 2005 Feb;28(2):254-9. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. Janka HU<sup>1</sup>, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H.
24. Riddle MC (1), Rosenstock J, Vlajnic A, Gao L. *Diabetes Obes Metab*. 2014 May;16(5):396-402. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections.

25. Vora j \*Lankisch MR(1), Del Prato S(2), Dain MP(3), Mullins P(4), Owens DR(5). intensifying insülin regimen after basal insulin optimization in adult with 24 Prim Care Diabetes. 2015 Jul 3. type 2 diabetes. diabetes obes metab. 2015 jun 18.doi
26. acta clin. Belg. 2013 jan-feb;68(1): 28-33 switching from premixed insulin to basal –bolus insulin glargine plus rapid acting insülin:the ATLANTIC study.
- 27 Shanik MH<sup>1</sup> Intensifying insulin therapy with insulin analog premixes: transitioning from basal insulin in type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2012 Jun;14(6):533-9
28. Roach P<sup>1</sup>, Malone JKV. Comparison of insulin lispro mixture 25/75 with insulin glargine during a 24-h standardized test-meal period in patients with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2006 Jul;23(7): 743-9.
29. Riddle MC. Rosenstock J. Vlajnic A, Gao L. Randomized, 1-year comparison of three ways to initial and advance insülin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. Diabetes Obes Metab.2014 may; 16(5):369-402.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Malatya'da doğdum. İlk-orta ve lise eğitimimi Malatya'da tamamladıktan sonra 1997-2003 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimimi tamamladım. Nisan 2011 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım, halen bu görevime devam etmekteyim.