



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

**İNSÜLİN LİSPRO/LİSPRO PROTAMİN 25/75 VE 50/50
KARIŞIMLARININ 3'LÜ KULLANIMININ GLİSEMİK
KONTROL ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. Irmak SAYIN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2010



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

**İNSÜLİN LİSPRO/LİSPRO PROTAMİN 25/75 VE 50/50
KARIŞIMLARININ 3'LÜ KULLANIMININ GLİSEMİK
KONTROL ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Arş.Gör.Dr. Irmak SAYIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN

ANKARA-2010

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Uzmanlık sürecim boyunca eğitimime katkılarından dolayı; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda tez danışmanım olan sayın Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN'e, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ayla SAN'a ve Hematoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Meltem AYLI'ya, her türlü sıkıntımızda yanımızda olduğunu hissettiğimiz, bizlere hekimliğin sadece hasta bakmak olmadığını öğreten ve her zaman ki gibi tez yazımı sürecinde de yardımlarını esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Ali Kemal OĞUZ'a, uygun hasta grubunu tarafıma yönlendirerek tez sürecinin temelini oluşturmada yardımlarını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Sibel ERTEK'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğer uzman ve asistan doktorlarına ve personeline ve bugünlere gelmemde büyük katkıları olan, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan anneciğim ve babacığma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY	vi
KISALTMALAR.....	vii
1.GİRİŞ	1
2. GEREÇ VE YÖNTEM	5
2.1. Çalışma dışı bırakma kriterleri.....	5
2.2. İstatistiksel Analiz	8
3. BULGULAR	9
4. TARTIŞMA	22
4.1. Açlık kan glukozuna etkileri	22
4.2. Tokluk kan glukozuna etkileri.....	24
4.3.HbA1c üzerine olan etkileri	25
4.4. Kilo alımı üzerine olan etkileri.....	26
4.5. Hipoglisemi	27
5. SONUÇ	29
6. KAYNAKLAR	31
ÖZGEÇMİŞ	37

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	İnsülin doz hesaplama formülü.....	6
Tablo 2.2.	İnsülin doz ayarlama skalası.....	7
Tablo 3.1.	Çalışma grubu	9
Tablo 3.2.	Grupların çalışma öncesi almakta oldukları tedavi	10
Tablo 3.3.	Olguların başlangıç demografik ve biyokimyasal değerleri	11
Tablo 3.4.	Olguların tedavi öncesi ve sonrası açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu ve HbA1c düzeyleri.....	12
Tablo 3.5.	Olguların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve bel çevresi değerleri.....	14

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 3.1. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3.ayında AKG değişimleri	12
Grafik 3.2. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3.ayında TKG değişimleri	13
Grafik 3.3. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3.ayında HbA1c değişimleri	14
Grafik 3.4. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3.ayında vücut ağırlığı değişimleri	15
Grafik 3.5. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3.ayında vücut kitle indeksi değişimleri.....	16
Grafik 3.6. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3.ayında bel çevresi değişimleri	16
Grafik 3.7. Tedavi süresince gruplarda görülen semptomatik hipoglisemik atak sıklıkları	17
Grafik 3.8. Tedavi süresince gruplarda görülen ciddi hipoglisemik atak sıklıkları.....	18
Grafik 3.9. Tedavi başlangıcı ve bitimindeki toplam insülin dozları.....	19
Grafik 3.10. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3.ayında LDL değişimleri	20
Grafik3.11. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3.ayında LDL değişimleri	20
Grafik 3.12. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3.ayında TG değişimleri	21

ÖZET

İnsülin Lispro/Lispro Protamin 25/75 Ve 50/50 Karışımlarının 3'lü Kullanımının Glisemik Kontrol Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

Diyabetin kronik komplikasyonlarından korunabilmek ve hedef Hemogloblin A1c düzeylerine ulaşabilmek için açlık kan glukozunun yanı sıra tokluk kan glukozunun hedef değerler içerisinde tutulması gerektiği de düşünülürse kontrolsüz diyabet hastalarında yoğun insülin tedavisi başlanması uygun bir seçenektir. Çalışmamızda insülin lispro/lispro protamin kombinasyonlarının, insülin lispro/lispro protamin 50/50 ve insülin lispro/lispro protamin 25/75 formlarının 3'lü kullanımının glisemik parametreler üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Daha önce tek başına oral antidiyabetik veya oral antidiyabetik + insülin (tek /ikili – bazal/bolus hazır karışım) kullanıp kan şekeri regülasyonu sağlanmasında günlük çekilen (açlık kan glukozu >130mg/dL, tokluk kan glukozu >180mg/dL, Hemogloblin A1c > %7) 20 hastaya insülin lispro/lispro protamin 50/50 (grup 1), 19 hastaya insülin lispro/lispro protamin 25/75 (grup 2) tedavisi uygulandı.

Üç aylık tedavi sonrasında her iki grupta da başlangıç ile karşılaştırıldığında açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu ve Hemogloblin A1c değerlerinde anlamlı bir düşüş izlendi. Ancak grup 2'de daha iyi açlık kan glukozu kontrolü sağlanırken, grup 1'de daha iyi tokluk kan glukozu ve Hemogloblin A1c kontrolü elde edildi.

Sonuç olarak sabah ve öğlen verilecek insülin preparatı olarak insülin lispro/lispro protamin 50/50 seçilirken, akşam verilecek insülin preparatı olarak insülin lispro/lispro protamin 25/75 seçilmesinin hem açlık kan glukozu, hem de tokluk kan glukozu ve Hemogloblin A1c'yi daha iyi kontrol altına almak için uygun bir seçenek olduğu gözlemlendi.

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

SUMMARY

The comparison of the effects of thrice-daily insulin lispro/lispro protamin 25/75 and 50/50 combinations on glycemic control

In order to avoid the chronic complications of diabetes and achieve target glycated 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 intensive insulin therapy in uncontrolled diabetic patients seems to be a suitable choice. In this study, we aimed to compare the effects of thrice daily insulin lispro/lispro protamin 25/75 and 50/50 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, glycated hemoglobin > % 7), 20 patients were randomly selected and started on thrice-daily injections of insulin lispro/lispro protamin 50/50 (group 1), while 19 other, also randomly selected patients were prescribed thrice-daily injections of insulin lispro/lispro protamin 25/75 (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 glycated hemoglobin levels, were observed in both groups. Important to notice, while the decrease in fasting plasma glucose levels was more pronounced in group 2, the decrease in post-prandial plasma glucose and glycated hemoglobin levels were greater in group 1.

As a conclusion, the choice of insulin lispro/lispro protamin 50/50 for the breakfast and lunch time and the combination of insulin lispro/lispro protamin 25/75 before the dinner, can greatly help to achieve much better fasting plasma glucose, post-prandial plasma glucose and glycated hemoglobin levels together.

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

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AKG	: Açlık kan glukozu
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre azotu
Cr	: Kreatinin
DKB	: Diastolik kan basıncı
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
OAD	: Oral antidiyabetik
SKB	: Sistolik kan basıncı
TG	: Trigliserid
Tip 2 DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TKG	: Tokluk kan glukozu
T.Kol	: Toplam kolesterol
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
VKI	: Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ

Tip 2 diyabet 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 mikro 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) çalışmasında kanıtlanmıştır. Bu çalışmada yoğun tedavi uygulanan tip 2 diyabetik hastalarda 10 yılın sonunda Hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyindeki her %0,9'luk azalma mikrovasküler komplikasyon riskinde %25, makrovasküler komplikasyonlarda da %16 azalma sağladığı bildirilmiştir (1). Yine UKPDS çalışmasında kan HbA1c düzeyindeki her %1'lik artışın koroner arter hastalığı riskini %10 arttırdığı ve kan 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 belirgin olarak 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 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 diyabet takibinde kullanılan önemli bir laboratuvar parametresidir. HbA1c; hemoglobin glukozla geriye dönüşümsüz olarak glikozillenmesi sonucu oluşup, yaklaşık 8-12 haftalık ortalama kan glukoz düzeyleri hakkında bilgi verir.

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 kontrol altında 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 diyabetin patogeneğinde insülin direnci ve insülin salınım kusuru vardır. İnsülin direnci olan kişilerde kompensatuar hiperinsülinemi gelişerek kan glukozu normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Zamanla β hücre fonksiyonlarında azalmayla beraber insülin salınım kusuru gelişmeye ve kan glukoz düzeyleri yükselmeye başlar (12). Bu periyod yaşam tarzı değişikliği, diyet ve fiziksel aktiviteyi arttırarak 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 ilaçlara sekonder yanıtızlık gelişmekte ve glisemik kontrolü 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 β hücrelerindeki depo granüllerinden daha önce hazırlanmış 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 β hücre kitlesinde progresif bir azalmaya neden olur ve bunun sonucunda da bazal insülin salınımı da yetersiz hale gelir (17).

Günümüzde Tip 2 DM vakalarında insülin tedavisi endikasyonu olduğunda, sıklıkla kullanılan bir tedavi rejimi bazal insülin ve OAD tedavi kombinasyonudur ki, 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 insan insülini ve rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen farklı insülin kombinasyonları tedavide kullanılmaktadır. İnsülin lispro, insanlara uygulanması onaylanan ilk hızlı etkili insülin analogudur. İnsülin molekülünün B-zincirinin C-terminal ucundaki 28 nolu Prolin aminoasidi ile 29 nolu Lizin aminoasidinin yer değiştirmesi 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 lispro 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 glikozu düzeylerini daha fazla düşürür. İnsülin lispro zaman – etki profili açısından gıda alımını takiben gelişen endojen fizyolojik insülin salınımını taklit eder. Ayrıca 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 lispro/lispro protamin 50/50 karışımı; %50 oranında insülin lispro ve yine %50 oranında insülin lispro protamin içerirken İnsülin lispro/lispro protamin 25/75 karışımı; %25 oranında insülin lispro ve yine %75 oranında insülin lispro protamin içerir.

Ishii H ve ark. insan insülini kullanıp, lispro kullanımına geçen hastalarda yaşam kalitesindeki ve glisemik kontroldeki gelişmeleri değerlendirilmiş. İnsülin lispro tedavisine geçen hastalarda kullanım kolaylığı nedeniyle yaşam kalitesinde olumlu gelişmeler sağlanırken, hem ilacın etkinliği hem de tedaviye uyum kolaylığı sayesinde glisemik kontrolün de daha iyi olduğu izlenmiştir (20). Gao Y ve ark. diyabetik olup insülin kullanan hastalarda standart bir yemek sonrası postprandiyal kan glikozu düzeylerine insülin lispro mix 50 ve insan insülin mix 50 etkilerini karşılaştırmış. Sonuç olarak insülin lispro mix 50 ile daha iyi postprandiyal glisemik kontrolün sağlandığını ve tedaviye uyumun daha yüksek olduğunu saptamışlardır (21). Jacober ve ark. yaptığı çalışmada OAD kullanmakta olan hastalar iki gruba ayrılarak 1. gruba sabah – öğlen öğünleri öncesi insülin lispro/lispro protamin 50/50 ve akşam öğünü öncesi insülin lispro/lispro protamin 25/75 verilirken, 2. gruba yalnızca günde 1 kez insülin glarjin uygulanmış. Çalışmanın sonunda 1. grupta HbA1c'de daha belirgin düşme saptanırken, ek olarak postprandiyal kan glikozu düzeylerinin de daha iyi kontrol altına alındığı izlenmiştir (22).

Çalışmamızda kontrolsüz tip 2 DM'li hastalarda, literatürdeki veriler de göz önüne alınarak, pek çok çalışmada iyi glisemik kontrolü sağlamada diğer tedavi rejimlerine göre üstün bulunan insülin lispro/lispro protamin kombinasyonlarının, insülin lispro/lispro protamin 50/50 ve insülin lispro/lispro protamin 25/75 formlarının 3'lü kullanımının glisemik parametreler üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

35- 75 yaş aralığında olan, VKİ 25 – 35 kg/m² değerleri arasında değişen, önceden tek başına OAD veya OAD + insülin (tek /ikili – bazal/bolus hazır karışım) kullanıp kan şekeri regülasyonu sağlanmasında güçlük çekilen (AKG>130mg/dL, TKG>180mg/dL, HbA1c> %7) Tip 2 DM’li hastalar çalışmaya alındı.

2.1. Çalışma dışı bırakma kriterleri:

1. VKİ > 35 kg/m²
2. Son 6 ay içerisinde ciddi hipoglisemik atak yaşanmış olması
3. Kronik (>2 hafta) sistemik glukokortikoid kullanım öyküsünün olması
4. Hamilelik veya emzirme durumunun söz konusu olması
5. Alkol – ilaç bağımlılığı öyküsü
6. Eşlik eden ciddi sistemik hastalık varlığı
7. Serum kreatinin değerinin erkeklerde 1,5 mg/dL’nin ve kadınlarda 1,4 mg/dL’nin üzerinde olması
8. Karaciğer fonksiyon testlerinin normal değerinin 2,5 katı ve üzerinde olması

Çalışmaya katılan tüm hastalardan Ufuk Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış’bilgilendirilmiş olur formu’okutulup imzalatıldıktan sonra hastalara ideal kilolarına uygun diyabetik diyet verildi. Hastalar grup 1 ve 2 olmak üzere 2 gruba ayrıldı, grup 1’e insülin lispro/lispro protamin 50/50 karışımı (Humalog® Mix 50/50 kartuş, Eli Lilly and Company, Amerika) ve Metformin 850 mg 2x1 (Glucophage® 850 mg film tablet, Merk İlaç Ecza Kimya Ticaret Ltd.Şti., Türkiye) grup 2’ye insülin lispro/lispro protamin 25/75 karışımı (Humalog® Mix 25/75 kartuş, Eli Lilly and Company, Amerika) ve Metformin 850 mg 2x1 (Glucophage® 850 mg film tablet, Merk İlaç Ecza Kimya Ticaret Ltd.Şti., Türkiye) uygulandı. Hastalarda insülin dozu Tablo 2.1’deki formüle göre hesaplandı.

Tablo 2.1. İnsülin doz hesaplama formülü (23)

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

Hastaların insülin tedavisini her öğünden önce günde 3 kez (TID) subkutan olarak ve günde 2 kez (sabah-akşam) 850 mg metformin alması sağlandı. Hastaların demografik bilgileri, boyları, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri, bel çevreleri, kan basınçları ve daha önce kullanmış oldukları ilaç tedavileri kayıt edildi. Çalışma başlangıcında tüm hastalardan rutin olarak AKG, TKG, HbA1c, LDL, HDL, TG, T.Kol, BUN, Cr, AST, ALT, TSH ve ürik asit bazal değerleri istendi ve bu bilgiler de kayıt edildi. Bütün hastalara insülin kalem ve enjeksiyon eğitimi verildi, hipoglisemi ile mücadele ve hipoglisemi esnasında yapması gerekenler konusunda hasta ve bir yakını eğitildi. Hastalara evde kan şekeri ölçümü eğitimi verildikten sonra, her gün en az 1 defa (her sabah mutlaka) kan glukozu ölçümüne ilaveten, her gün farklı saatlerde ve hipoglisemik atak esnasında kan glukozu ölçümü yapmaları ve kan glukozu takip defterine kayıt etmeleri istendi. Bütün hastalara kan glukozu düzeylerine göre Tablo 2.2’de belirtildiği gibi insülin doz skalası verilerek hedef AKG 70-130 olacak şekilde, insülin doz ayarlaması yapmaları gerektiği anlatıldı.

Tablo 2.2. İnsülin doz ayarlama skalası

Hedef sabah AKG değeri 70 ile 130 mg/dl arası
*Eğer sabah AKG'nuz 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 azaltımı
* Eğer sabah AKG'nuz 131 ile 150 mg/dl arasında ise ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 2 Ünite doz artırımını
* Eğer sabah AKG'nuz 151 ile 170 mg/dl arasında ise ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 4 Ünite doz artırımını
* Eğer sabah AKG'nuz 171 ile 190 mg/dl arasında ise ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 6 Ünite doz artırımını
* Eğer sabah AKG'nuz 191 mg/dl ve üzerinde ise ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 8 Ünite doz artırımını

Hastaların 3 ay süreyle ayda 1 kez AKG, TKG ve evde yapılan kan glukozu ölçüm sonuçları ile poliklinik kontrollerine gelmeleri planlandı. Aylık kontroller sırasında hastaların diyet uyum durumu ve egzersiz kapasiteleri sorgulandı, var olan 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 ve ürik asit değerleri istendi ve ilaç yan etkisi ve hipoglisemik atak sebep ve sıklığı sorgulanarak kayıt edildi.

Çalışmanın birincil amacı hedef popülasyonda insülin lispro/lispro protamin 25/75 ve 50/50 karışımlarının 3'lü kullanımının AKG, TKG, HbA1c üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması, ikincil amacı ise insülin lispro/lispro protamin 25/75 ve

50/50 karışımlarının 3'lü kullanımının vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, hasta tarafından bildirilen semptomatik ve ciddi hipoglisemik olay, toplam insülin dozu, LDL,HDL, TG ve T.Kol. parametrelerine olan etkilerinin karşılaştırılması olarak kabul edildi.

Kan glukozunun 55mg/dl altında ve beraberinde hipoglisemi belirti ve bulgularının olması semptomatik hipoglisemi olarak, kan glukozunun 40 mg/dl altında 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 kan glukozu profili Accu-check Go glukoz ölçüm aleti kullanılarak yapıldı.

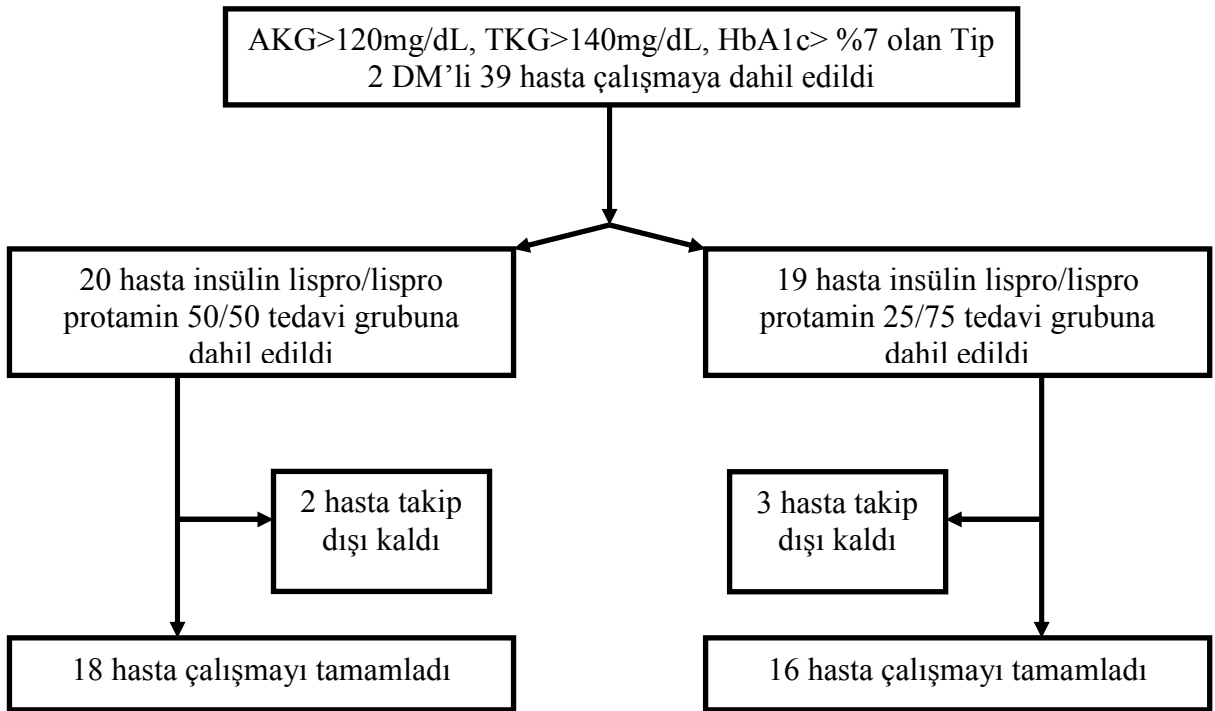
2.2. İstatistiksel Analiz

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.

3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 39 hasta katıldı. Grup 1 20 hastadan ve grup 2 19 hastadan oluşuyordu. Grup 1 insülin lispro/lispro protamin 50/50 karışımı ve Metformin 850 mg 2x1, grup 2 ise insülin lispro/lispro protamin 25/75 karışımı ve Metformin 850 mg 2x1 tedavisi almaktaydı. Grup 1'den 2 hasta, grup 2'den ise 3 hasta kendilerine önerilen takiplere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışma grubu



Grupların çalışma öncesi almaktadıkları tedavi Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Grupların çalışma öncesi almaktadıkları tedavi

TEDAVİ	GRUP 1 (n)	GRUP 2 (n)
SU	1	0
SU + MET	0	1
SU + GTZ	2	0
MET	2	3
MET + GLD	0	1
Bİ	1	2
Bİ + MET	0	2
Bİ + MET + GLD	1	1
2’li PRM	3	5
2’li PRM + MET	4	5
2’li PRM + AKB	0	1
2’li PRM + GTZ	1	0
2’li PRM + MET + GTZ	1	0
2’li PRM + MET + SU	2	0

SU: Sulfonilüre, MET: Metformin, GTZ: Glitazon, GLD: Glinid, Bİ: Bazal insülin, AKB: Akarboz, 2’li PRM: 2’li premix insülin

Gruplar arasında hasta sayısı, hasta yaşı, diyabet yaşı, başlangıç boy, VKİ, bel çevresi, SKB, DKB, AKG, TKG, HbA1c, LDL, HDL, TG, T.Kol., BUN, Cr, AST, ALT, ürik asit, tedavi başlangıcında toplam insülin dozu açısından anlamlı fark yoktu, yalnızca vücut ağırlığı Grup 1’de grup 2’ye göre anlamlı olarak fazla idi ($p=0,033$ /Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Olguların başlangıç demografik ve biyokimyasal değerleri

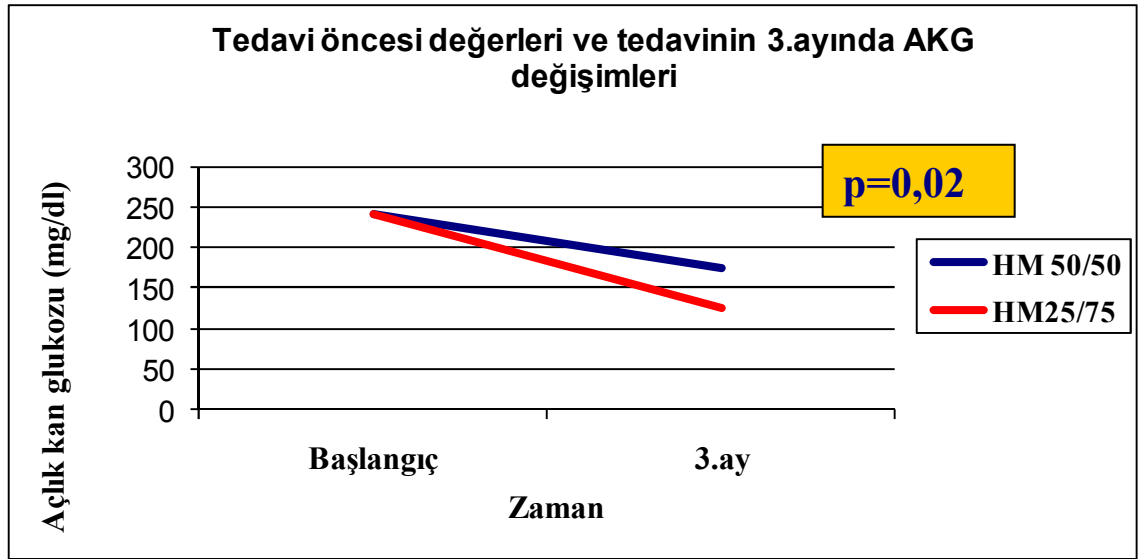
	GRUP 1	GRUP 2	İSTATİSTİKSEL FARK
Hasta sayısı	18	16	
Hasta yaşı (yıl)	60,94 ± 10,003	60,44 ± 11,849	0,893
Diyabet yaşı (yıl)	13,8889 ± 9,36758	14,1875 ± 9,34679	0,986
Boy (cm)	163,67 ± 10,129	160,13 ± 8,253	0,276
Vücut ağırlığı (kg)	84,19 ± 11,781	75,56 ± 10,633	0,033
VKİ (kg/m²)	31,3206 ± 3,21417	29,5406 ± 4,41766	0,185
Bel çevresi (cm)	106,28 ± 13,775	100,13 ± 13,155	0,194
SKB (mmHg)	140 ± 8,967	144 ± 7,872	0,578
DKB (mmHg)	80 ± 9,576	90 ± 9,988	0,534
AKG (mg/dl)	240,3378 ± 99,71897	240,7438 ± 71,98971	0,989
TKG (mg/dl)	378,3706 ± 116,29254	351,6569 ± 108,50918	0,495
HbA1c (%)	10,3122 ± 1,72952	9,9731 ± 2,19408	0,618
LDL (mg/dl)	113,1411 ± 17,38966	119,5763 ± 46,68959	0,590
HDL (mg/dl)	41,6072 ± 15,17463	43,2681 ± 10,31286	0,715
Trigliserid (mg/dl)	185,5467 ± 104,14372	170,6619 ± 104,75119	0,681
Total Kolesterol (mg/dl)	183,7917 ± 18,55429	192,8256 ± 53,09719	0,503
BUN (mg/dl)	19 ± 5,432	18 ± 4,335	0,456
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,678
AST	18,5844 ± 7,39683	18,8719 ± 7,12641	0,909
ALT	25,7706 ± 13,47373	24,9288 ± 13,62526	0,858
Ürik asit	5,5222 ± 1,49651	4,8588 ± 1,41874	0,196
Tedavi başlangıcında toplam insülin dozu (Ünite/gün)	59,00 ± 18,114	61,31 ± 24,670	0,756

Tedavi sonrası 3.ayda AKG grup 1’de 173,2283 ± 49,66603, grup 2’de 125,4669 ± 26,33907 saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla p < 0,001, p < 0,001).

Tablo 3.4. Olguların tedavi öncesi ve sonrası açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu ve HbA1c düzeyleri

	GRUP 1		GRUP 2	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
AKG	240,3378 ±99,71897	173,2283±49,66603	240,7438±71,98971	125,4669±26,33907
TKG	378,3706±116,29254	169,4094±38,45402	351,6569±108,50918	261,3750±43,98330
HbA1c	10,3122±1,72952	7,3261±0,52299	9,9731±2,19408	8,9175±1,59722

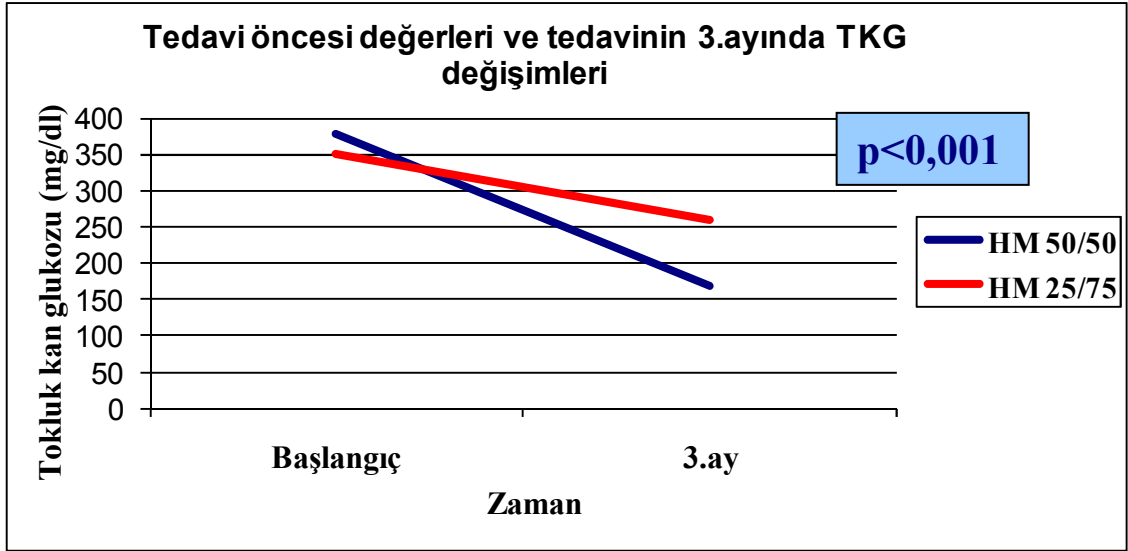
Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 2’de grup 1’e göre daha fazla düşüş saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002) (Grafik 3.1).



Grafik 3.1. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3.ayında AKG değişimleri

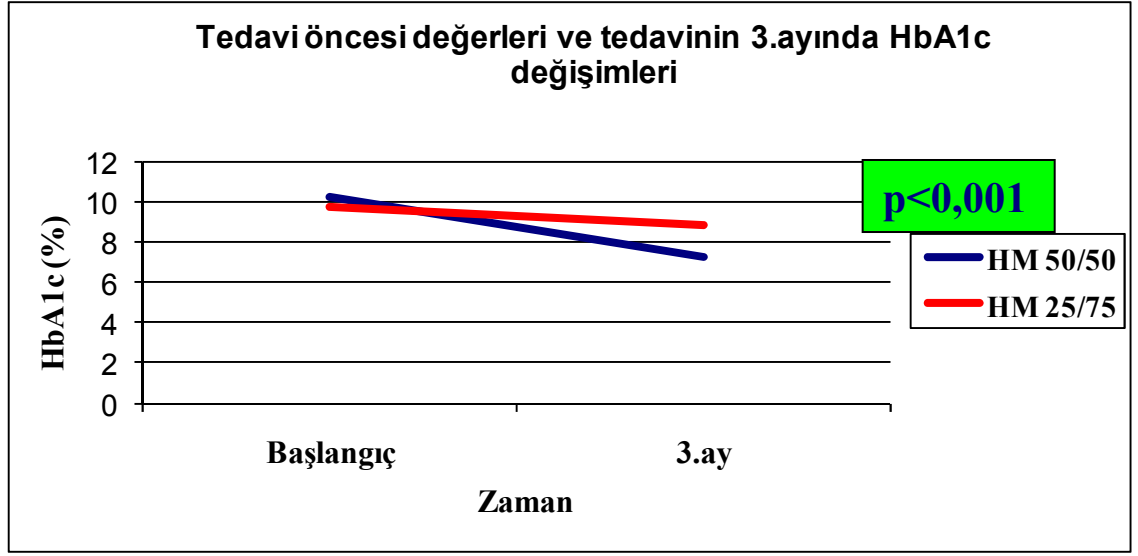
Tedavi sonrası 3.ayda TKG grup 1’de 169,4094±38,45402, grup 2’de 261,3750±43,98330 saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki

grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$).Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 1’de grup 2’ye göre daha fazla düşüş saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Grafik 3.2).



Grafik 3.2. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3. ayında TKG değişimleri

Tedavi sonrası 3. ayda HbA1c grup 1’de $7,3261 \pm 0,52299$, grup 2’de $8,9175 \pm 1,59722$ 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’de grup 2’ye göre daha fazla düşüş saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Grafik 3.3).

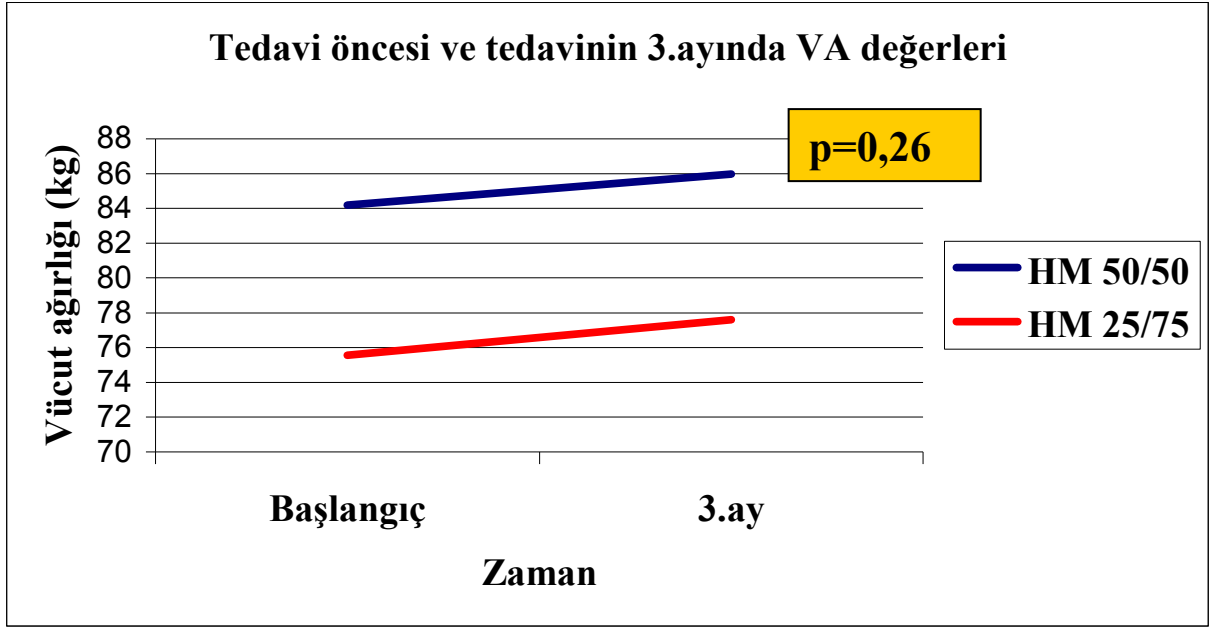


Grafik 3.3. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3. ayında HbA1c değerleri

Tablo 3.5. Olguların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve bel çevresi değerleri

	GRUP 1		GRUP 2	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
VA	84,19 ± 11,781	85,97 ± 11,526	75,56 ± 10,633	77,06 ± 10,542
VKİ	31,3206 ± 3,21417	31,9406 ± 3,16013	29,5406 ± 4,41766	29,8969 ± 4,21499
BÇ	106,28 ± 13,775	106,72 ± 13,732	100,13 ± 13,155	100,63 ± 13,012

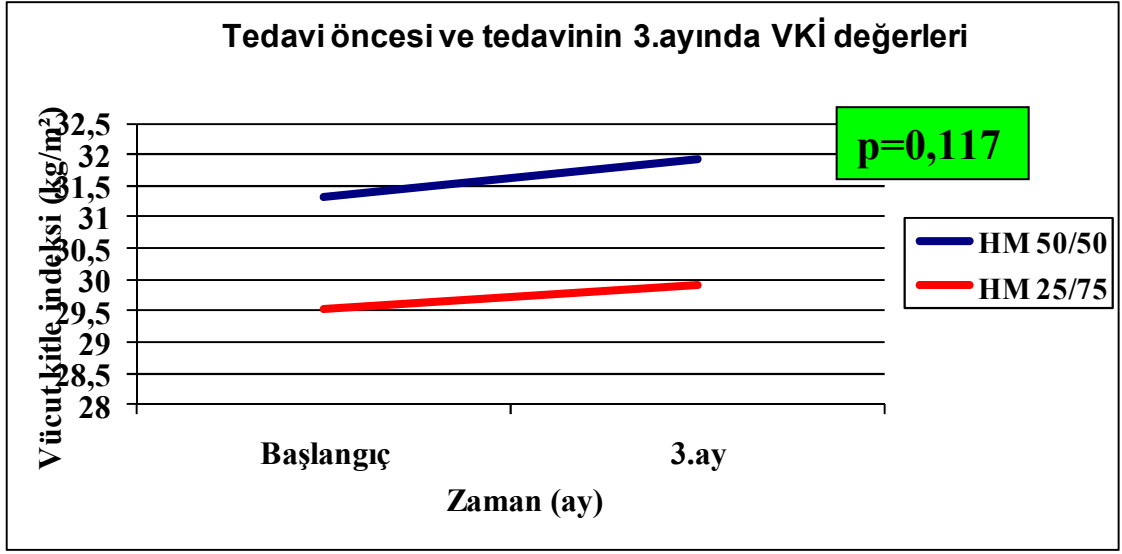
Tedavi sonrası 3. ayda vücut ağırlığı grup 1'de $85,97 \pm 11,526$, grup 2'de $77,06 \pm 10,542$ saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı artış izlendi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,005$). Ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,26$).



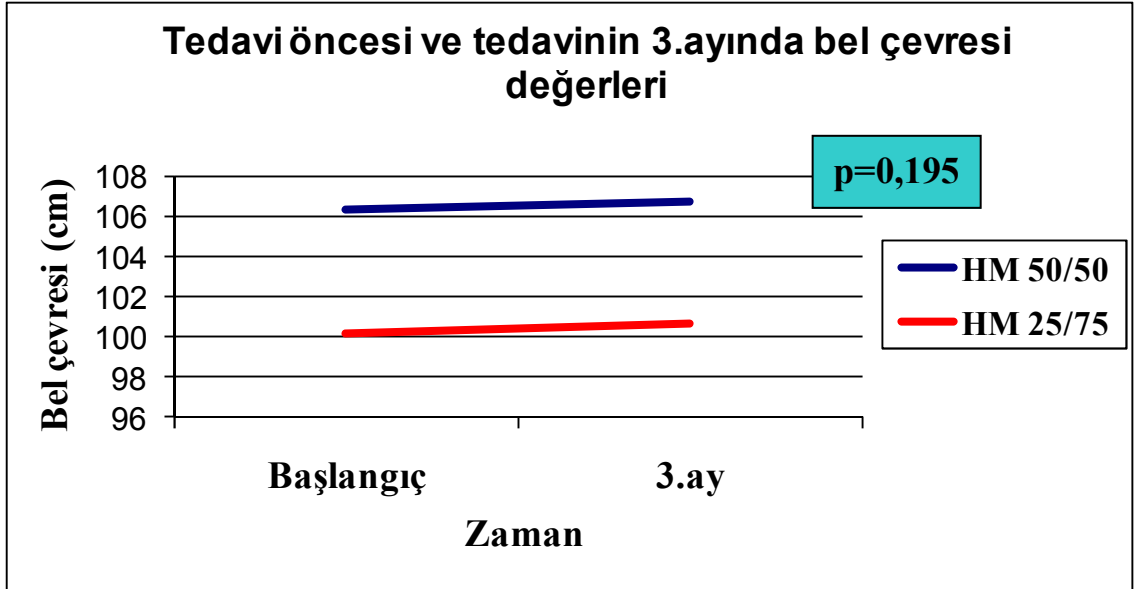
Grafik 3.4. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3. ayında vücut ağırlığı değişimleri

Tedavi sonrası 3. ayda VKİ grup 1’de $31,9406 \pm 3,16013$, grup 2’de $29,8969 \pm 4,21499$ saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında grup 1’de anlamlı artış izlenirken ($p=0,003$), grup 2’deki artış anlamlı değildi ($p=0,87$). Ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,117$).

Tedavi sonrası 3. ayda bel çevresi grup 1’de $106,72 \pm 13,732$, grup 2’de $100,63 \pm 13,012$ saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı artış izlenmedi (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,006$). Gruplar arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,195$).



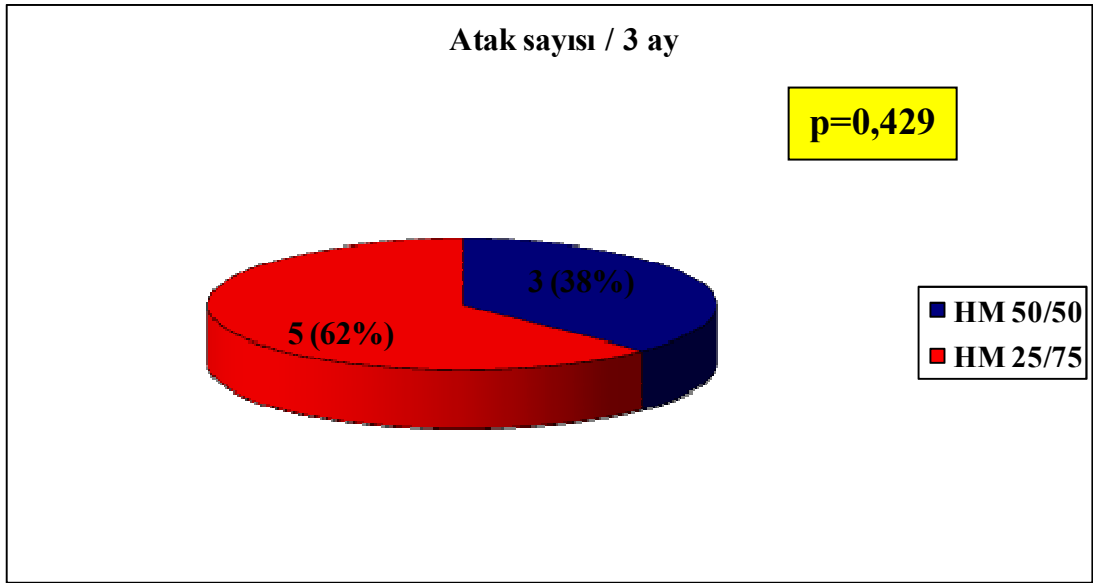
Grafik 3.5. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3. ayında vücut kitle indeksi değişimleri



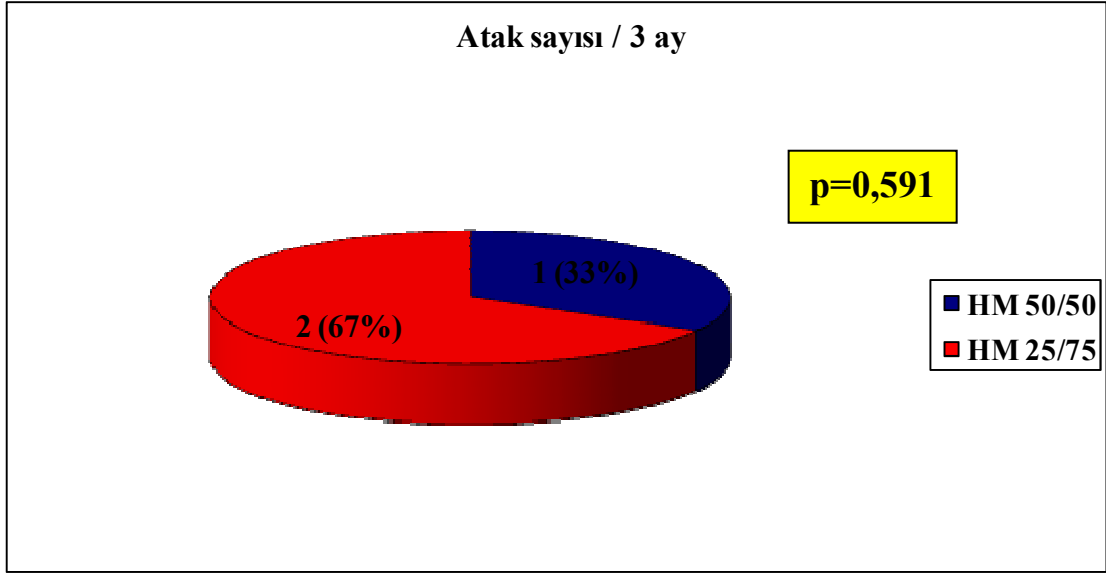
Grafik 3.6. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3. ayında bel çevresi değişimleri

Tedavi süresince görülen toplam semptomatik hipoglisemi grup 1’de 3 olguda (%16,7) ve grup 2’de 5 olguda (%31,3) görüldü. Gruplar arasında semptomatik hipoglisemi açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,429$).

Tedavi süresince görülen toplam ciddi hipoglisemi grup 1’de 1 olguda (%5,6) ve grup 2’de 2 olguda (%12,5) görüldü. Gruplar arasında ciddi hipoglisemi açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,591$).

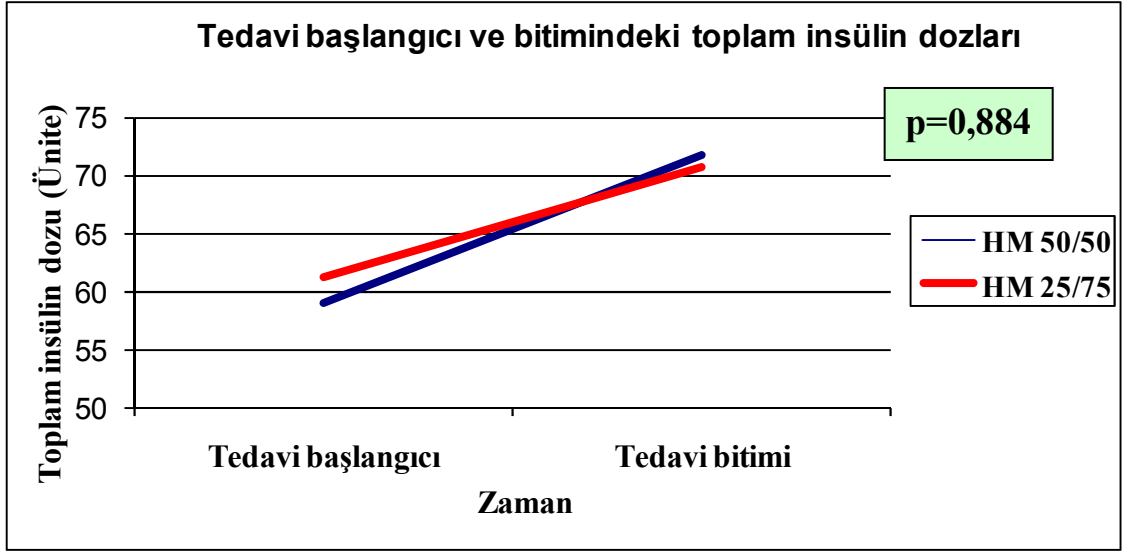


Grafik 3.7. Tedavi süresince gruplarda görülen semptomatik hipoglisemik atak sıklıkları



Grafik 3.8. Tedavi süresince gruplarda görülen ciddi hipoglisemik atak sıklıkları

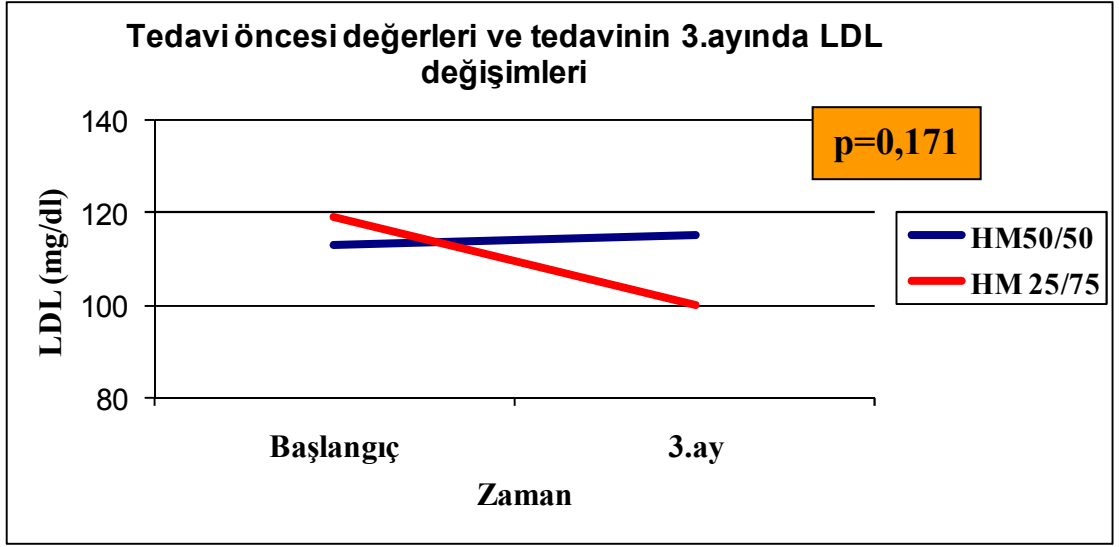
Çalışma sonunda toplam insülin dozu grup 1'de $71,78 \pm 21,386$, grup 2'de $70,63 \pm 24,207$ olarak saptandı. Tedavi sonunda iki grup arasında toplam insülin dozu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,884$).



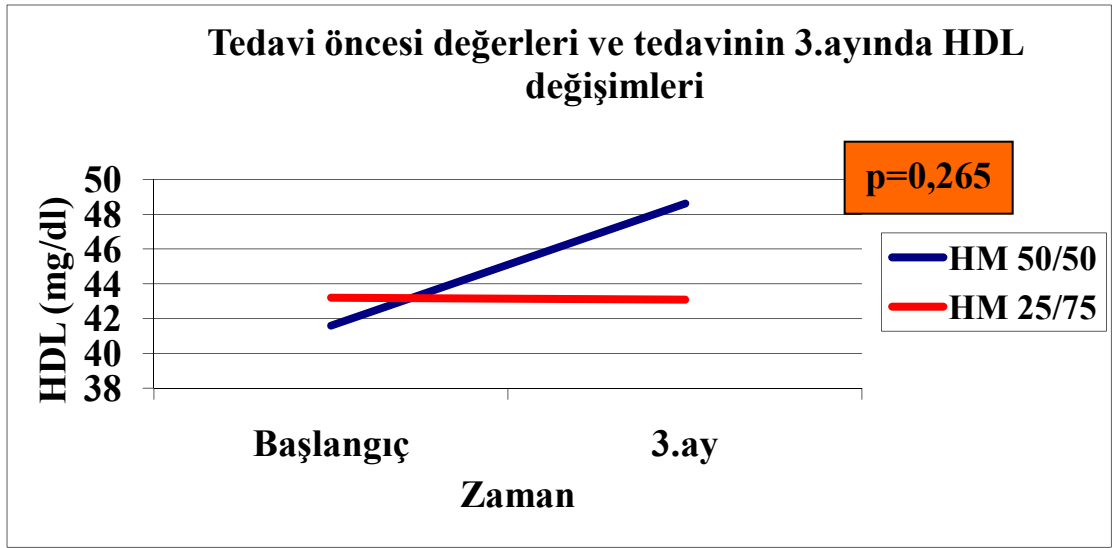
Grafik 3.9. Tedavi başlangıcı ve bitimindeki toplam insülin dozları

Tedavi sonrası 3.ayda LDL grup 1’de $115,2394 \pm 23,63202$, grup 2’de $100,8206 \pm 35,82757$ saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı değişiklik izlenmedi (sırasıyla $p=0,806$, $p=0,045$). Gruplar arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,171$).

Tedavi sonrası 3.ayda HDL grup 1’de $48,6956 \pm 16,49379$, grup 2’de $43,1719 \pm 10,98105$ saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında grup 1’de anlamlı artış izlenirken ($p=0,001$), grup 2’deki artış anlamlı değildi ($p=0,962$). Ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,265$).



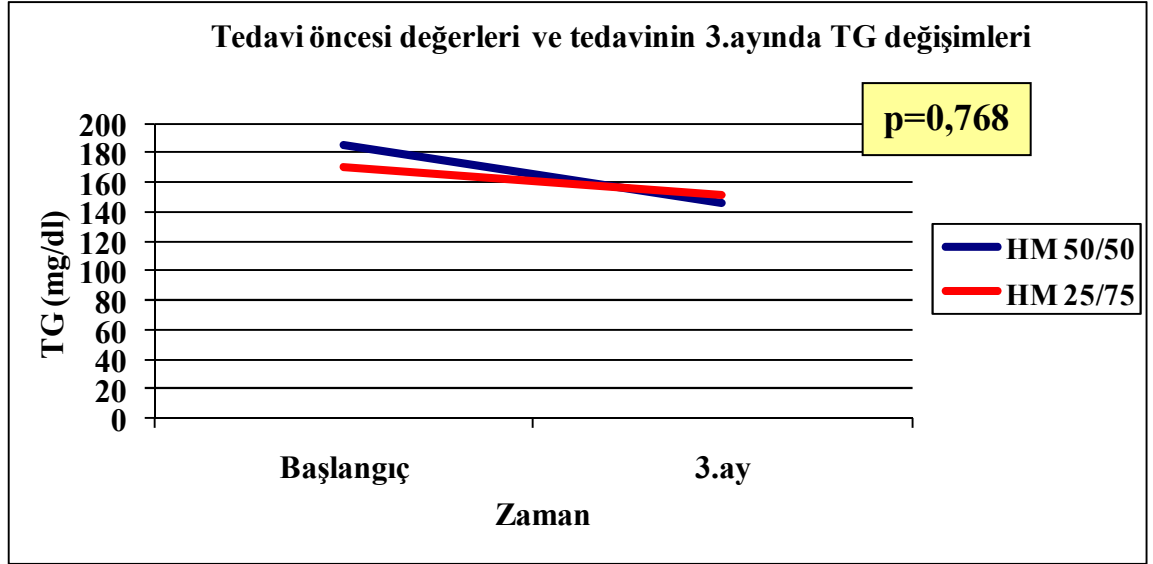
Grafik 3.10. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3. ayında LDL değişimleri



Grafik3.11. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3. ayında LDL değişimleri

Tedavi sonrası 3. ayda TG grup 1'de $145,4300 \pm 60,45263$, grup 2'de $151,8969 \pm 66,48881$ saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki

grupta da anlamlı düşüş izlenmedi (sırasıyla $p=0,065$, $p=0,405$). Gruplar arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,768$).



Grafik 3.12. Tedavi öncesi değerleri ve tedavinin 3. ayında TG değişimleri

4. TARTIŞMA

Tip 2 diyabet, β hücre fonksiyonlarında azalma ve ileri dönemlerinde hücre kaybı ile seyreden bir hastalıktır (12). Bu değişimlere bağlı olarak glisemik kontrol bozulmakta ve bu durum mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu komplikasyonların önlenmesi ya da en azından durdurulabilmesi ancak iyi bir glisemik kontrol ile mümkün olabilmektedir (1-7). Diyabetin tedavi algoritmasında diyet tedavisi, yaşam tarzı değişikliği ve OAD'lerle glisemik kontrolün sağlanması amaçlanmaktadır. OAD'lerin optimal dozları ile kombinasyonları ile de glisemik hedeflere ulaşamazsa, tedaviye OAD ve insülin kombinasyonu veya sadece insülin ile devam edilerek bu kontrol sağlanmaya çalışılmaktadır (13,18).

Jacober ve ark. yaptığı çalışmada OAD kullanmakta olan hastalar iki gruba ayrılarak 1. gruba sabah – öğlen öğünleri öncesi insülin lispro/lispro protamin 50/50 ve akşam öğünü öncesi insülin lispro/lispro protamin 25/75 verilirken, 2. gruba yalnızca günde 1 kez insülin glarjin uygulanmış. Çalışmanın sonunda 1. grupta HbA1c'de daha belirgin düşme saptanırken, ek olarak postprandiyal kan glikozu düzeylerinin de daha iyi kontrol altına alındığı izlenmiştir (20). Yani premiks insülinlerin kullanımı daha iyi glisemik kontrol anlamına gelmektedir.

Burada insülin lispro/lispro protamin 50/50 ve insülin lispro/lispro protamin 25/75 premiks insülin karışımlarının hangisinin 3'lü kullanımının AKG, TKG ve HbA1c gibi glisemik parametreleri kontrol etmede daha etkin olduğunu saptamayı amaçladık.

4.1. Açlık kan glukozuna etkileri:

Normal kişilerde AKG'nun üst sınırı 100 mg/d olarak kabul edilmektedir. Çeşitli yayınlarda diyabetik hastalarda ise hedef AKG'nun 90 ile 130 mg/dl arasında

olmasının yeterli olduğu ileri sürülmektedir. Amerikan Diyabet Cemiyetinin bu konuda kabul ettiği değer ise 130 mg/dl'nin altındadır (11). Diyabetik hastalarda bu hedef değerlere ulaşmak için, daha önce bahsedilen algoritmaya bağlı kalınmalıdır (13,18).

Robbins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin lispro/lispro protamin 50/50 karışımının günde 3'lü enjeksiyonu ve metformin kombinasyonu, günde 1 kez yatma saatinde yapılan insülin glarjin ve metformin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda günde 3 kez insülin lispro/lispro protamin 50/50 karışımı ve metformin alan grupta elde edilen ortalama HbA1c düzeyleri anlamlı şekilde düşük saptanmış ve bazal değere göre bu azalmanın çok daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Ayrıca hastalardan günde 7 kez [sabah/öğlen/akşam açlık, sabah/öğlen/akşam tokluk (post-prandiyal 2.saat), gece 03:00] kan şekeri takibi yapılması istenen bu çalışmada insülin glarjin ve metformin grubunda yalnızca sabah açlık kan şekeri daha düşük saptanırken, diğer tüm ölçümler (açlık-tokluk) günde 3 kez insülin lispro/lispro protamin 50/50 karışımı ve metformin alan grupta anlamlı derecede düşük saptanmıştır (24).

Nishimura R ve ark. 11 tip 2 DM'li hastayı başlangıç dozları aynı olacak şekilde, ilk 3 gün boyunca günde 2 kez insülin lispro/lispro protamin 25/75 ve insülin lispro/lispro protamin 50/50 tedavisi alacak şekilde randomize etmiş, sonraki 3 gün gruplar arası değişim yapılarak toplam 6 gün boyunca hastanede yatırmak sureti ile sürekli kan glukozu izlemi yapmıştır. İki grup arasında 24 saatlik ortalama kan glukozu konsantrasyonları arasında fark saptanamaz iken, insülin lispro/lispro protamin 25/75 tedavisi alan olgularda gece boyunca ortalama glikoz konsantrasyonu ve sabah kahvaltı öncesi açlık kan glukozu insülin lispro/lispro protamin 50/50 tedavisi alan olgulara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuş (25).

Çalışmamızda tedavi sonrası 3.ayda ortalama AKG grup 1'de $173,2283 \pm 49,66603$, grup 2'de $125,4669 \pm 26,33907$ saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$).Ancak gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 2'de grup 1'e göre

AKG'unda daha fazla düşüş saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). Çalışmamızda elde edilen sonuç Nishimura R ve ark. yaptığı çalışma ile benzer olup, gruplar arasında benzer dozlarda insülin uygulanmasına rağmen AKG'unda grup 2'de grup 1'e göre daha fazla düşüş saptanması, insülin lispro/lispro protamin 25/75 içerisinde daha fazla orta etkili insülin komponenti varlığı ile açıklanabilir

4.2. Tokluk kan glukozuna etkileri:

Normal kişilerde AKG'nun üst sınırı 140 mg/dl'yi geçmemektedir. Diyabeti 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 hedef TKG değerini <180mg/dl olarak önermektedir (11).

Giugliano D ve ark. Tip 2 DM'li hastalarda postprandiyal hipergliseminin önlenmesinde insülin lispronun rolünü değerlendirdikleri derlemelerinde insülin lispronun, insan karışım insülinine göre postprandiyal kan glikozunu düşürmede daha etkin olduğunu bildirmişlerdir (28). Gao Y ve ark. diyabetik olup insülin kullanan hastalarda standart bir yemek sonrası postprandiyal kan glikozu düzeylerine insülin lispro mix 50 ve insan insülin mix 50 etkilerini karşılaştırmış. Sonuç olarak insülin lispro mix 50 ile daha iyi postprandiyal glisemik kontrolün sağlandığını ve tedaviye uyumun daha yüksek olduğunu saptamışlardır (21).

Ceriello ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada günde 3 kez insülin lispro ve yatma zamanı NPH ile günde 2 kez NPH yapılan iki hasta grubu karşılaştırılmış. İnsülin lispro tedavisi alan grupta bazal serum glikoz seviyelerine dönüşün daha hızlı olduğu ve post-prandiyal glukoz düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir (29).

Roach P ve ark. OAD kullanan hastalarda tedaviye ek olarak günde tek doz insülin glarjin veya 2 doz insülin lispro/lispro protamin 25/75 eklenmesinin glisemik parametreler üzerine olan etkilerini incelemiştir. 2 doz insülin lispro/lispro protamin

25/75 kullanan hastalarda ortalama postprandiyal kan glikozu düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (30). Schwartz S ve ark. yaptığı tek merkezli, randomize 3 kollu çalışmada insan insülini 70/30, insülin lispro/lispro protamin 50/50 ve insülin lispro/lispro protamin 25/75 tedavilerinin kan glikozu üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda insülin lispro kullanımının daha iyi postprandiyal kan glikozu kontrolü sağladığı izlenmiştir (31).

Çalışmamızda tedavi sonrası 3.ayda ortalama TKG grup 1'de 169,4094±38,45402, grup 2'de 261,3750±43,98330 saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$).Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 1'de grup 2'ye göre daha fazla düşüş saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Gruplar arasında benzer dozlarda insülin uygulanmasına rağmen TKG'unda grup 1'de grup 2'ye göre daha fazla düşüş saptanması, insülin lispro/lispro protamin 50/50 içerisinde daha fazla hızlı etkili insülin komponenti varlığı ile açıklanabilir.

4.3.HbA1c üzerine olan etkileri:

HbA1c son 2-3 aylık glisemik kontrolü gösteren önemli bir parametredir. Diyabet tedavisinin etkinliğini değerlendirmede en önemli yöntemlerden birisidir. ADA tarafında diyabeti kontrol altında olanlarda 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 çalışmada kan şekeri regülasyonu sağlanamayan Tip 2 DM'li olgularda insülin lispro/lispro protamin 25/75 ile günde 2 kez enjeksiyon ve metformin tedavisi ile günde 1 kez insülin glarjin ve metformin tedavisi karşılaştırılmıştır. Günde 2 kez karışım insülin kullanan hastalarda HbA1c ve postprandiyal kan glikozu düzeylerinde anlamlı azalma sağlanmasının yanı sıra daha az nokturnal hipoglisemi gelişmiştir (32). Yine Malone ve ark. bir başka

çalışmasında insülin tedavisine başlayan Tip 2 DM'li hastalardainsülin lispro/lispro protamin 25/75 ve metformin kullanımı ile insülin glarjin ve metformin kullanımı karşılaştırılmış. Çalışmanın sonunda insülin lispro/lispro protamin 25/75 ve metformin kullanan grupta daha fazla sayıda hastanın hedef HbA1c seviyesine ulaştığı ve bu grupta daha düşük HbA1c seviyelerinin elde edildiği görülmüştür (33).

Kazda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada günde 3 kez insülin lispro, günde 3 kez insülin lispro/lispro protamin 50/50 ve günde 1 kez insülin glarjin alan üç grup karşılaştırılmış. Hastalardan günlük kan şekeri takibi yapmaları istenmiş. Çalışma sonucunda yalnızca kahvaltı öncesi açlık plazma glikozu düzeyleri glarjin alan grupta daha düşük saptanırken, diğer tüm ölçümlerde ortalama kan glikozu düzeyleri ve HbA1c günde 3 kez insülin lispro, günde 3 kez insülin lispro/lispro protamin 50/50 alan gruplarda anlamlı olarak düşük saptanmıştır (34).

Çalışmamızda tedavi sonrası 3.ayda ortalama HbA1c grup 1'de $7,3261 \pm 0,52299$, grup 2'de $8,9175 \pm 1,59722$ 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'de grup 2'ye göre daha fazla düşüş saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Gruplar arasında benzer dozlarda insülin uygulanmasına rağmen HbA1c'de grup 1'de grup 2'ye göre daha fazla düşüş saptanması, insülin lispro/lispro protamin 50/50 içerisinde daha fazla hızlı etkili insülin komponenti varlığı ile tokluk kan glukozunun ve bunun sonucu olarak günlük yaşantımızın önemli bir kısmını oluşturan tokluk sürecinin iyi kontrolü şeklinde açıklanabilir.

4.4. Kilo alımı üzerine olan etkileri:

Robbins ve arkadaşlarının insülin lispro/lispro protamin 50/50 karışımının günde 3'lü enjeksiyonu ve metformin kombinasyonu ile günde 1 kez yatma saatinde yapılan insülin glarjin ve metformin kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada insülin lispro/lispro protamin 50/50 karışımının günde 3'lü enjeksiyonu alan grupta

çalışmanın sonunda 1,2 kg (%3,2) kilo alımı izlenirken, diğer grupta 0,5 kg (%2,8)'lık bir kilo kaybı izlenmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) saptanmıştır (24).

Kazda ve arkadaşlarının günde 3 kez insülin lispro, günde 3 kez insülin lispro/lispro protamin 50/50 ve günde 1 kez insülin glarjin alan üç grubu karşılaştırdıkları çalışmanın sonunda her üç grupta da kilo alımı izlenmiş ve bu artışlar sırası ile $2,3 \pm 4,3$ kg, $1,8 \pm 3,4$ kg ve $0,7 \pm 3,8$ kg olarak saptanmış ancak gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (34).

Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası 3.ayda VA grup 1'de $85,97 \pm 11,526$, grup 2'de $77,06 \pm 10,542$ saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı artış izlendi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,005$). Ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,26$).

4.5. Hipoglisemi:

Kazda ve arkadaşlarının günde 3 kez insülin lispro, günde 3 kez insülin lispro/lispro protamin 50/50 ve günde 1 kez insülin glarjin alan üç grubu karşılaştırdıkları çalışmanın sonunda insülin lispro grubunda hastaların %53,8'inde, insülin lispro/lispro protamin 50/50 grubunda %44,4'ünde ve insülin glarjin grubunda %32,1'inde hasta tarafından (veya bir yakını tarafından) bildirilen bir veya daha fazla hipoglisemi epizodu izlenmiş. Ancak hiç birinin ciddi olmadığı ve araştırmacı tarafından tedavi yan etkisi olarak rapor edildiği bildirilmiş (34).

Çalışmamızda tedavi süresince toplam semptomatik hipoglisemi insülin lispro/lispro protamin 50/50 grubunda 3 olguda (%16,7) ve insülin lispro/lispro protamin 25/75 grubunda 5 olguda (%31,3) görüldü. Gruplar arasında semptomatik hipoglisemi açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,429$). Toplam ciddi hipoglisemi ise insülin lispro/lispro protamin 50/50 grubunda 1 olguda (%5,6) ve insülin lispro/lispro protamin 25/75 grubuna 2 olguda (%12,5) görüldü. Gruplar arasında

ciddi hipoglisemi açısından da anlamlı fark izlenmedi ($p=0,591$). 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.

5. SONUÇ

Sonuç olarak her iki grupta da başlangıç ile karşılaştırıldığında;

- **AKG** (grup 1’de 240,3378 ±99,71897’den 173,2283±49,66603’ye, grup 2’de ise 240,7438±71,98971’den 125,4669±26,33907’ye düştüğü izlendi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı; sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$),
- **TKG** (grup 1’de 378,3706±116,29254’den 169,4094±38,45402’ye, grup 2’de ise 351,6569±108,50918’den 261,3750±43,98330’ye düştüğü izlendi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı; sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$) ve
- **HbA1c** (grup 1’de 10,3122±1,72952’den 7,3261±0,52299’ye, grup 2’de ise 9,9731±2,19408’den 8,9175±1,59722’ye düştüğü izlendi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı; sırasıyla $p < 0,001$, $p =0,004$) **değerlerinde anlamlı bir düşüş izlendi.**

Burada elde edilen sonuca dayanarak özellikle glisemik kontrolü kötü olan olgularda ilgili parametreleri kontrol altına almada, insülin lispro/lispro protamin karışımı ile 3’lü tedavi başlanmasının etkin olacağı düşünülebilir.

Ancak iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında;

- İnsülin lispro/lispro protamin 25/75 karışımının 3’lü kombinasyonu (grup 2) ile **daha iyi AKG** ($p<0,001$),
- İnsülin lispro/lispro protamin 50/50 karışımının 3’lü kombinasyonu (grup 1) ile **daha iyi TKG** ($p<0,001$) ve **HbA1c** ($p<0,001$) **kontrolü sağlandığı izlendi.**

Bu sonuca dayanarak, sabah ve öğlen verilecek insülin preparatı olarak insülin lispro/lispro protamin 50/50 seçilirken, akşam verilecek insülin preparatı olarak insülin lispro/lispro protamin 25/75 seçilmesinin hem AKG, hem de TKG ve HbA1c'yi daha iyi kontrol altına almak için uygun bir seçenek olduğu gözlenmiştir.

6. 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. *Diabetologica*, 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. Ishii H, Anderson JH Jr, Yamamura A, Takeuchi M, Ikeda I. Improvement of glycemic control and quality-of-life by insulin lispro therapy: Assessing benefits by ITR-QOL questionnaires. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Aug;81(2):169-78. Epub 2008 May 20.
21. 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.

22. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, et al. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther*. 2007 Nov;29(11):2349-64.
23. Dawn E, DeWitt, MD, MSc; David C. Dugdale, MD. Using new insulin strategies in the outpatient treatment of diabetes. *JAMA*. 2003; 289:2265-2269
24. Ceriello A, Del Prato S, Bue-Valleskey J, et al. Premeal insulin lispro plus bedtime NPH or twice-daily NPH in patients with type 2 diabetes: acute postprandial and chronic effects on glycemic control and cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications*. 2007 Jan-Feb;21(1):20-7.
25. Jacober SJ, Scism-Bacon JL, Zagar AJ. Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA. A comparison of intensive mixture therapy with basal insulin therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetes agents. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Jul;8(4):448-55.
26. Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Morimoto A, Tajima N. Continuous glucose monitoring with Humalog Mix 25 versus Humalog Mix 50, twice daily: A comparative pilot study -Results from the Jikei-Evaluation of insulin Lispro mixture on pharmacodynamics and glycemic Variance (J-EVOLVE) study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010 May 3;9(1):16. [Epub ahead of print]
27. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2072-7.

28. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):486-94.
29. Giugliano D, Ceriello A, Razzoli E, Esposito K. Defining the role of insulin lispro in the management of postprandial hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig*. 2008;28(4):199-210.
30. Roach P, Malone JK. 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.
31. Schwartz S, Zagar AJ, Althouse SK, Pinaire JA, Holcombe JH. A single-center, randomized, double-blind, three-way crossover study examining postchallenge glucose responses to human insulin 70/30 and insulin lispro fixed mixtures 75/25 and 50/50 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2006 Oct;28(10):1649-57.
32. Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005 Apr;22(4):374-81.
33. Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH; Lispro Mixture-Glargine Study Group. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther*. 2004 Dec;26(12):2034-44.

34. Kazda C, Hülstrunk H, Helsberg K, et al. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabetes Complications*. 2006 May-Jun;20(3):145-52

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Ankara’da doğdum. İlk-orta ve lise eğitimimi Bursa’da tamamladıktan sonra 1999-2005 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde lisans eğitimimi tamamladım. Nisan 2006 Tıpta Uzmanlık Sınavı’nda Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım, halen bu görevime devam etmekteyim.