

# Hangi Üçlü Premiks Kombinasyonunu Kullanalım?

## Which Triple Premixed Insulin Regimen Should We Use?

Irmak SAYIN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD,  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 23.12.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Irmak SAYIN  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
irmaksayin@yahoo.com

*Irmak Sayın, Ali Kemal Oğuz, Şebnem Kalay, Leyla Akdoğan, Ahmet Çorakçı. "Günde üç kez insülin lispro miks 75/25'e karşı 50/50 enjeksiyonu: Glisemik kontrole göre karşılaştırma" başlığıyla IDF 2015 / Dünya Diyabet Kongresi (30 Kasım-4 Aralık 2015, Vancouver)'nde poster olarak sunulmuştur.*

**ÖZET Amaç:** Diyabetin kronik komplikasyonlarından korunabilmek ve hedef hemoglobin A1c düzeylerine ulaşabilmek için açlık plazma glukozunun yanı sıra tokluk plazma glukozunun hedef değerler içerisinde tutulması gerektiği de düşünülür ise kontrolsüz diyabet hastalarında yoğun insülin tedavisi başlanması uygun bir seçenektir. Bu çalışmada, insülin lispro/lispro protamin 50/50 ve insülin lispro/lispro protamin 25/75 formlarının üçlü kullanımının glisemik parametreler üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Daha önce tek başına oral antidiyabetik veya oral antidiyabetik+insülin (tek/ikili-bazal/bolus hazır karışım) kullanıp glisemik regülasyon sağlanmasında güçlük çekilen (açlık plazma glukozu>130 mg/dL, tokluk plazma glukozu>180 mg/dL, hemoglobin A1c>%7) 20 hastaya insülin lispro/lispro protamin 50/50 (Grup 1), 19 hastaya insülin lispro/lispro protamin 25/75 (Grup 2) tedavisi uygulandı. **Bulgular:** Üç aylık tedavi sonrasında her iki grupta da başlangıç ile karşılaştırıldığında açlık ve tokluk plazma glukozu ile hemoglobin A1c (HbA1c) değerlerinde anlamlı bir düşüş izlendi. Ancak Grup 2'de daha iyi açlık plazma glukozu kontrolü sağlanırken, Grup 1'de daha iyi tokluk plazma glukozu ve hemoglobin A1c kontrolü elde edildi. **Sonuç:** Bu çalışmada, gerek oral antidiyabetikler gerekse diğer insülin rejimleri ile glisemik kontrol sağlanamayan Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda, insülin lispro/lispro protamin 25/75 veya insülin lispro/lispro protamin 50/50 üçlü tedavi rejimlerinin açlık ve tokluk plazma glukozu, HbA1c ile değerlendirilen glisemik kontrolü sağlamada etkin ve güvenli birer tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kan şekeri; hemoglobin A1c proteini, insan; bifazik insülinler; hipoglisemi

**ABSTRACT Objective:** In order to avoid the chronic complications of diabetes and achieve target glycosylated 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. **Material and Methods:** 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, glycosylated 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). **Results:** 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 glycosylated 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 glycosylated hemoglobin levels were greater in Group 1. **Conclusion:** This study investigated the effects of insulin lispro/lispro protamine 25/75 and insulin lispro/lispro protamine 50/50 triple treatment regimens on fasting plasma glucose, post-prandial plasma glucose and HbA1c, in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without oral antidiabetics or other insulin regimens. The study showed, both treatment options are effective and safe to achieve glycemic control.

**Key Words:** Blood glucose; hemoglobin A1c protein, human; biphasic insulins; hypoglycemia

**T**ip 2 diabetes mellitus (Tip 2 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. Buna karşın, iyi glisemik kontrol ile mikro ve makrovasküler komplikasyon sıklığında belirgin azalma sağlanabilmektedir. Tip 2 DM'de iyi glisemik kontrolün mikro ve makrovasküler komplikasyonları azalttığı "The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)" çalışmasında kanıtlanmıştır. Bu çalışmada, yoğun tedavi uygulanan Tip 2 DM'li hastalarda 10 yılın sonunda, hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyindeki her %0,9'luk azalmanın mikrovasküler komplikasyon riskinde %25, makrovasküler komplikasyonlarda ise %16 azalma sağladığı bildirilmiştir.<sup>1</sup> Aynı çalışmada HbA1c düzeyindeki her %1'lik artışın koroner arter hastalığı riskini %10 artırdığı gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Tip 2 DM'de hedef açlık plazma glukozu (APG) ve HbA1c düzeylerine ulaşılması makrovasküler komplikasyon sıklığını belirgin olarak azaltsa da bu azalış, mikrovasküler komplikasyon sıklığındaki azalma kadar belirgin değildir.<sup>3</sup> APG ve HbA1c düzeyi dışında tokluk plazma glukozu (TPG) yüksekliğinin de makrovasküler komplikasyon sıklığını artırdığı gösterilmiş ve diyabete bağlı makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde TPG tedavi hedeflerinin bir parçası haline gelmiştir.<sup>4-8</sup> Ayrıca, HbA1c düzeyi <%8,5 olan hastalarda, HbA1c'deki değişkenliğin %50'sinin TPG düzeylerine bağlı olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup> HbA1c değişimlerinde hem APG hem de TPG'nin etkisi olduğuna göre, diyabetin kronik komplikasyonlarından korunabilmek ve hedef HbA1c düzeylerine ulaşabilmek için hem APG hem de TPG hedef değerler içerisinde tutulmalıdır.<sup>9,10</sup>

Günümüzde Tip 2 DM'de insülin endikasyonu olduğunda, sıklıkla kullanılan bir tedavi rejimi bazal insülin ve oral antidiyabetik (OAD) tedavi kombinasyonudur ki bu tedavi ile amaç APG hedefine ulaşmaktır.<sup>11,12</sup> Erken evre Tip 2 DM'de dahi akut postprandiyal insülin salınımında progresif bir azalma olduğu göz önüne alınırsa, bu tedavi rejimi yüksek TPG konsantrasyonlarının kontrolünde yetersiz kalacaktır. Buna göre kontrolsüz diyabet has-

talarında yoğun insülin tedavisi başlanması uygun bir seçenektir.<sup>13</sup>

Bu çalışmada, kontrolsüz Tip 2 DM'li hastalarda, insülin lispro/lispro protamin 50/50 (ILM 50/50) ve insülin lispro/lispro protamin 25/75 (ILM 25/75) formlarının üçlü kullanımının glisemik parametreler üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### HASTALAR

Yaş aralığı 35-75 yıl olan, beden kitle indeksi (BKİ) 25-35 kg/m<sup>2</sup> değerleri arasında değişen ve önceden tek başına OAD veya OAD + insülin (tek/ikili-bazal/bolus hazır karışım) kullanıp glisemik regülasyon sağlanmasında güçlük çekilen (APG>130 mg/dL, TPG>180 mg/dL, HbA1c> %7) Tip 2 DM'li hastalar çalışmaya alındı. BKİ > 35 kg/m<sup>2</sup>, son 6 ay içerisinde ciddi hipoglisemik atak yaşamış, kronik (>2 hafta) sistemik glukokortikoid kullanım öyküsü olan, hamilelik veya emzirme durumu söz konusu olan, alkol-ilaç bağımlılığı öyküsü bulunan, eşlik eden ciddi sistemik hastalık öyküsü olan, serum kreatinin (Cr) yüksekliği saptanan (erkeklerde 1,5 mg/dL'nin, kadınlarda 1,4 mg/dL'nin üzerinde olması) ve karaciğer fonksiyon testleri normal değerinin 2,5 katı ve üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan bütün hastalara, Ufuk Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış "bilgilendirilmiş olur formu" okutulup imzalandıktan sonra, ideal kilolarına uygun diyabetik diyet verildi (erkek, aktif kadın - 30 kilokalori/kilogram kcal/kg/kadın, sedanter erkek ve >55 yaş erişkinler-26 kcal/kg/sedanter kadın, obez erişkin 20 kcal/kg olacak şekilde günlük kalori alımları ayarlandı).

### ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışma 12 haftalık, randomize, paralel grup çalışması olacak şekilde planlandı. Hastalar çalışmaya katılmadan önce 2 haftalık izlem periyoduna alındı. Bu süre içerisinde mevcut diyet ve egzersiz programlarına ve kullanmakta oldukları medikal tedavilerine değişiklik yapılmaksızın devam edildi. Randomizasyonun ardından, hastaların 3 aylık

**TABLO 1:** Hastaların başlangıç demografik ve biyokimyasal değerleri.\*

	Grup 1	Grup 2	İstatistiksel fark (p)
Hasta sayısı	18	16	
Hasta yaşı (yıl)	60,9 ± 10,0	60,4 ± 11,9	0,893
Diyabet yaşı (yıl)	13,9 ± 9,4	14,2 ± 9,3	0,986
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	31,3 ± 3,2	29,5 ± 4,4	0,185
BÇ (cm)	106,3 ± 13,8	100,1 ± 13,2	0,194
APG (mg/dL)	240,3 ± 99,7	240,7 ± 71,9	0,989
TPG (mg/dL)	378,4 ± 116,3	351,7 ± 108,5	0,495
HbA1c (%)	10,3 ± 1,7	9,9 ± 2,2	0,618
LDL (mg/dL)	113,1 ± 17,4	119,6 ± 46,7	0,590
HDL (mg/dL)	41,6 ± 15,2	43,3 ± 10,3	0,715
Trigliserid (mg/dL)	185,5 ± 104,1	170,7 ± 104,8	0,681
Total Kolesterol (mg/dL)	183,8 ± 18,5	192,9 ± 53,1	0,503
BUN (mg/dL)	19 ± 5,4	18 ± 4,3	0,456
Kreatinin (mg/dL)	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,678
Ürik asit	5,5 ± 1,5	4,8 ± 1,4	0,196
Tedavi başlangıcında toplam insülin dozu (Ünite/gün)	59,0 ± 18,1	61,3 ± 24,7	0,756

\*BKİ: Beden kitle indeksi; BÇ: Bel çevresi; APG: Açlık plazma glukozu; TPG: Tokluk plazma glukozu; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; BUN: Kan üre azotu.

izlem süresi boyunca ayda 1 kez APG, TPG ve evde yapılan kapiller glukoz ölçüm sonuçları ile poliklinik kontrollerine gelmeleri planlandı.

İzlem periyodunun sonunda, çalışmaya uygun olan hastalar Grup 1 ve 2 olmak üzere randomize (1:1) edildi. Hastaların başlangıç demografik ve biyokimyasal değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Hastalara, insülin kalem ve enjeksiyon eğitimine ek olarak diyet eğitimi verildi ve haftada en az 150 dk egzersiz yapılması gerekliliği ifade edildi. Grup 1'e ILM 50/50 (Humalog® Mix 50/50 kartuş, Eli Lilly and Company, ABD), Grup 2'ye ILM 25/75 (Humalog® Mix 25/75 kartuş, Eli Lilly and Company, ABD) başlandı. Hastaların her öğünden önce günde 3 kez [three-times-daily (TID)] subkütan olarak ilgili insülin enjeksiyonunu yapması sağlandı. Metformin dışında hastaların kullandığı diğer bütün oral antidiyabetikler ve mevcut insülin tedavisi kesildi. Hastaların metformin 850 mg'ı günde 2 kez (sabah-akşam) tok karna (Glucophage® 850 mg film tablet, Merk İlaç Ecza Kimya Ticaret Ltd.Şti., Türkiye) kullanması sağlandı.

Hastaların vücut ağırlıkları, fenotipleri, fiziksel aktivite durumları, diyabet komplikasyonları ve daha önce insülin kullanıp kullanmadığı da göz

**TABLO 2:** İnsülin doz hesaplama formülü.<sup>14</sup>

	Normal kilolu	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

önüne alınarak insülin tedavisi başlandı (Tablo 2).<sup>14</sup> Başlangıç dozu üçe bölünerek hastaların sabah, öğlen ve akşam yemeklerden önce aç karna insülin enjeksiyonu yapması sağlandı.

Hastalara kendi kendine kapiller glukoz ölçümü eğitimi verildikten sonra, her gün sabah kahvaltı öncesi açlık kapiller glukoz ölçümü yanı sıra, farklı saatlerde [kahvaltıdan 2 saat sonra, öğlen yemeğinden hemen önce, öğlen yemeğinden 2 saat sonra, akşam yemeğinden hemen önce, akşam yemeğinden 2 saat sonra, yatmadan önce (akşam yemeğinden en az 2,5 saat sonra)] en az 2 kez ve hipoglisemik atak esnasında kapiller glukoz ölçümü yapması ve izlem defterine kayıt etmesi istendi. Hastalardan evde yapılan kapiller glukoz ölçüm izlemleri ile sorumlu hekimleriyle haftalık telefon görüşmesi yapması istendi. Tablo 3'e uygun olarak, eğer gerekli ise sorumlu hekim tarafından insülin

**TABLO 3:** Önerilen insülin doz titrasyon algoritması.\*<sup>16</sup>

Kan glukoz seviyesi (mg/dL)	İnsülin doz artışı (Ünite)
<b>Açlık kan glukozu</b>	
120-139	1
140-159	2
160-179	3
≥ 180	4
<b>Tokluk kan glukozu</b>	
144-179	1
180-218	2
219-258	3
≥ 259	4

\*Değer artış dozları ünite olarak belirtilmiştir. İnsülin doz titrasyonları hedef açlık kan glukozu <120 mg/dL ve 2. saat tokluk kan glukozu <144 mg/dL olacak şekilde ayarlandı.

doz ayarlamaları yapıldı.<sup>15</sup> Hipoglisemi ile mücadele ve hipoglisemi sırasında yapılması gerekenler konusunda hasta ve bir yakını eğitildi.

Hastaların demografik bilgileri, boyları, vücut ağırlıkları, BKİ, bel çevreleri (BÇ) ve kan basınçları kayıt edildi. Çalışma başlangıcında bütün hastalardan rutin olarak APG, TPG, HbA1c, düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)], yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein (HDL)], trigliserid (TG), total kolesterol (T.Kol), kan üre azotu [blood urea nitrogen (BUN)], Cr, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), tiroid stimulan hormon (TSH) ve ürik asit bazal değerleri istendi ve kayıt edildi. Hastaların 3 ay süreyle ayda 1 kez APG, TPG ve evde yapılan kapiller glukoz ölçüm sonuçları ile birlikte poliklinik kontrollerine gelmesi planlandı. Aylık kontroller sırasında hastaların diyet ve egzersizle ilgili uyumsuzlukları saptanmaya çalışıldı. Hastaların diyetle uyum derecesi ve beslenme alışkanlıkları (öğün düzeni, sıvı tüketimi vb.) anket formunda sorgulandı. Ayrıca, diyetle uyum konusunda hastaların yaşadığı herhangi bir zorluk var ise ankete kaydedildi ve ilgili düzenlemeler yapıldı. Hastaların egzersiz yapıp yapmadığı sorgulandı ve yapılanlarda egzersiz düzeyi saptandı. Yapılan haftalık egzersiz süresi ve tipi kaydedildi. Ancak bu veriler, tamamen hastaların beyanlarına dayanılarak kaydedildi. Kilo kaybı veya kilo alımı olup olmadığı sorgulandı ve yapılan ölçümler ile değer-

lendirildi. Elde edilen verilere göre görüşme yapılandırıldı. Hastaların geçirmiş olduğu hipoglisemik ataklar değerlendirildi. Nedenleri sorgulandı, hastaya ilgili önerilerde bulunuldu ve gerekli ise Tablo 3 göz önüne alınarak insülin doz ayarlamaları yapılandırıldı.<sup>16</sup>

Evde yapılan kapiller glukoz ölçümleri ile APG ve TPG sonuçları da değerlendirilerek, gerekirse insülin doz modifikasyonu Tablo 3'e göre yapıldı ya da hasta doz değişikliği yapıp yapmadığı konusunda sorgulandı ve değişiklikler kayıt edildi. Çalışma bitişi olan tedavinin 3. ayında hastalar yine kontrole çağırılarak boyları, vücut ağırlıkları, BKİ ve BÇ'lerine bakıldı. APG, TPG, HbA1c, LDL, HDL, TG, T.Kol, BUN, Cr, AST, ALT, TSH ve ürik asit değerleri istendi, ilaç yan etkisi ve hipoglisemik atak sebebi ve sıklığı sorgulanarak kayıt edildi.

Çalışmanın birincil amacı, hedef popülasyonda ILM 25/75 ve ILM 50/50 karışımlarının üçlü kullanımının APG, TPG, HbA1c üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması; ikincil amacı ise vücut ağırlığı, BKİ ve BÇ'nin hasta tarafından bildirilen semptomatik ve ciddi hipoglisemik olay üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Kapiller glukozun 55 mg/dL'nin altında ve beraberinde hipoglisemi belirti ve bulgularının olması semptomatik hipoglisemi; 40 mg/dL altında olması veya hastanın başkalarının yardımına ihtiyaç duyması ise ciddi hipoglisemi olarak tanımlandı. APG ve TPG ölçümüne spektrofotometrik-kolorimetrik heksokinaz (Toshiba Abbot Aeroset), HbA1c'ye ise Yüksek performanslı sıvı kromatografi [High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)] yöntemiyle bakıldı. Evde yapılan kapiller glukoz takibi, glukoz ölçüm aleti (Accu-chek GO, Roche Diagnostic, Indianapolis, IN, ABD) kullanılarak yapıldı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizlerde SPSS Windows versiyon 15.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), minimum ve maksimum değerler ile nitelikli değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı; parametrik test varsayımları sağlandığında t-testi ile sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi ile

incelendi. Nitelik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığına 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.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 39 hasta katıldı. Grup 1 20 ve Grup 2 19 hastadan oluşuyor idi. Grup 1 ILM 50/50 ve metformin 850 mg 2x1, Grup 2 ise ILM 25/75 ve metformin 850 mg 2x1 tedavisi almakta idi. Grup 1'den 2 hasta, Grup 2'den ise 3 hasta kendilerine önerilen izlemlere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı.

Gruplar arasında hasta sayısı, hasta yaşı, diya-bet yaşı, başlangıç boy, BKİ, BÇ, APG, TPG, HbA1c, LDL, HDL, TG, T.Kol, BUN, Cr, AST, ALT, ürik asit ve tedavi başlangıcındaki 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 1).

Tedavi sonrası 3. ayda APG Grup 1'de  $173,2 \pm 49,7$ ; Grup 2'de  $125,5 \pm 26,3$  olarak saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında, Grup 2'de Grup 1'e göre daha fazla düşüş saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,002$ ). Tedavi sonrası 3. ayda TPG, Grup 1'de  $169,4 \pm 38,5$ ; Grup 2'de  $261,4 \pm 43,9$  olarak saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Grup 1'de Grup 2'ye göre daha fazla

düşüş saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Tedavi sonrası 3. ayda HbA1c, Grup 1'de  $7,3 \pm 0,5$ ; Grup 2'de  $8,9 \pm 1,6$  olarak saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,004$ ). Grup 1'de Grup 2'ye göre daha fazla düşüş saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ).

Tedavi sonrası 3. ayda vücut ağırlığı Grup 1'de  $85,9 \pm 11,5$ ; Grup 2'de  $77,1 \pm 10,5$  olarak 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 ( $p=0,26$ ). Tedavi sonrası 3. ayda BKİ, Grup 1'de  $31,9 \pm 3,2$ ; Grup 2'de  $29,9 \pm 4,2$  olarak saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında Grup 1'de anlamlı artış izlenir iken ( $p=0,003$ ), Grup 2'deki artış anlamlı değildi ( $p=0,87$ ). Ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,117$ ). Tedavi sonrası 3. ayda BÇ Grup 1'de  $106,7 \pm 13,7$ ; Grup 2'de  $100,6 \pm 13,0$  olarak saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı artış izlendi (sırasıyla  $p=0,008$ ,  $p=0,006$ ). Gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,195$ ). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası APG, TPG, HbA1c, VA, BKİ, BÇ değerleri Tablo 4'te görülmektedir.

Tedavi süresince görülen toplam semptomatik hipoglisemi, Grup 1'de 3 (%16,7) ve Grup 2'de 5 (%31,3) hastada görüldü. Gruplar arasında semptomatik hipoglisemi açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,429$ ). Tedavi süresince görülen toplam ciddi hipoglisemi, Grup 1'de 1 (%5,6) ve Grup 2'de 2 (%12,5) hastada görüldü. Gruplar arasında ciddi hipoglisemi

**TABLO 4:** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası APG, TPG, HbA1c, VA, BKİ, BÇ.

	Grup 1			Grup 2		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
APG	240,3 ± 99,7	173,2 ± 49,7	$p<0,001$	240,74 ± 71,9	125,5 ± 26,3	$p<0,001$
TPG	378,4 ± 116,3	169,4 ± 38,5	$p<0,001$	351,7 ± 108,5	261,4 ± 4,9	$p<0,001$
HbA1c	10,3 ± 1,7	7,3 ± 0,5	$p<0,001$	9,9 ± 2,2	8,9 ± 1,6	$p=0,004$
VA	84,19 ± 11,781	85,9 ± 11,5	$p=0,001$	75,6 ± 10,6	77,1 ± 10,5	$p=0,005$
BKİ	31,3 ± 3,2	31,9 ± 3,2	$p=0,003$	29,5 ± 4,4	29,8 ± 4,2	$p=0,87$
BÇ	106,3 ± 13,8	106,7 ± 13,7	$p=0,008$	100,13 ± 13,2	100,6 ± 13,01	$p=0,006$

APG: Açlık plazma glukozu; TPG: Tokluk plazma glukozu; HbA1c: Hemoglobin A1c; VA: Vücut ağırlığı; BKİ: Beden kitle indeksi; BÇ: Bel çevresi.

açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,591$ ). Çalışma sonunda toplam insülin dozu Grup 1'de  $71,8 \pm 21,4$ , Grup 2'de  $70,6 \pm 24,2$  olarak saptandı. Tedavi sonunda iki grup arasında toplam insülin dozu arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,884$ ).

## TARTIŞMA

Tip 2 DM insülin direncine bağlı olarak pankreasın yeterli insülin üretememesi sonucu meydana gelmektedir.<sup>17</sup> Bu durumda glisemik kontrolü sağlamada en iyi tedavi seçeneği insülin kullanımıdır.<sup>18</sup> Günümüzde Tip 2 DM tedavisinde kullanılabilecek çok sayıda insülin analogu mevcuttur. Premiks insülin analogları Tip 2 DM tedavisinde etkin seçenekler olarak karşımıza çıkmaktadır. Tek başlarına kullanılabileceği gibi diğer OAD'ler ile de kombine edilebilmektedir.<sup>19</sup> Bazal analoglar ile karşılaştırıldığında günde iki kez premiks analog kullanan hastaların, hedef HbA1c değerlerine daha hızlı ulaştığı izlenmiştir.<sup>20</sup> Bu çalışmada TID ILM 25/75 ve ILM 50/50 tedavisinin glisemik kontrol üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da iyi bir glisemik kontrol sağlanır iken, glisemik kontrol parametreleri açısından (APG, TPG, HbA1c) farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tedavi sonrası Grup 2'de APG'deki azalma daha bariz iken, TPG ve HbA1c'deki azalma Grup 1'de daha belirgin saptanmıştır. Bütün bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

ILM 25/75 ve ILM 50/50 tedavileri altında sürekli kan glukozu izlemi yapılarak 24 saatlik ortalama kan glukozu konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, ILM 25/75 tedavisi alan hastalarda gece boyunca ortalama glukoz konsantrasyonu ve sabah kahvaltı öncesi APG, ILM 50/50 tedavisi alanlara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.<sup>21</sup> Çalışmamızda elde edilen sonuç Nishimura ve ark.nın yaptığı çalışma ile benzer olup, gruplar arasında aynı dozlarda insülin uygulanmasına rağmen APG'de Grup 2'de Grup 1'e göre daha fazla düşüş saptanması ( $p=0,002$ ), ILM 25/75 içerisinde daha fazla orta etkili insülin komponenti varlığı ile açıklanabilir.<sup>21,22</sup>

TID insülin lispro, TID ILM 50/50 ve tek doz insülin glarjin alan üç grup karşılaştırıldığında, yal-

nızca kahvaltı öncesi APG glarjin alan grupta daha düşük saptanır iken, diğer bütün ölçümlerde ortalama kan glukozu düzeyleri ve HbA1c TID insülin lispro ve TID insülin ILM 50/50 alan gruplarda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.<sup>22</sup> HbA1c hedef değerlere yaklaştıkça, TPG'nin HbA1c seviyesi üzerindeki etkisinin APG'ye göre daha fazla olduğu bilinmektedir.<sup>23</sup> Yapılan çalışmalarda, premiks insan insülinine göre ILM 25/75 ve ILM 50/50 tedavilerinin daha iyi postprandiyal kan glukozu ve HbA1c kontrolü sağladığı gösterilmiştir.<sup>24-26</sup> Çalışmamızda da her iki grupta anlamlı HbA1c ve TPG düşüşü izlenmekle birlikte, gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında Grup 1'de Grup 2'ye göre daha belirgin bir HbA1c ve TPG düşüşü olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında benzer dozlarda insülin uygulanmasına rağmen, TPG ve HbA1c'de Grup 1 ve Grup 2'ye göre daha fazla düşüş saptanması, ILM 50/50 içerisinde daha fazla hızlı etkili insülin komponenti varlığı ile açıklanabilir.<sup>22</sup> İnsülin tedavisi başlanıp, glisemik kontrol hedeflerine ulaşılan Tip 2 DM'li hastalarda bazal ve postprandiyal insülin oranları 1:1 olan fizyolojik değere benzer seviyelere ulaşmaktadır. ILM 50/50 tedavisi ile HbA1c'deki daha belirgin azalma bu değişimle de açıklanabilir.<sup>27</sup>

TID ILM 50/50 tedavisi ile tek doz yatma saatinde yapılan insülin glarjin tedavileri karşılaştırıldığında; TID ILM 50/50 kullanan grupta çalışma sonunda  $1,2$  (%3,2) kg kilo alımı izlenir iken, diğer grupta  $0,5$  (%2,8) kg'lık bir kilo kaybı görülmüş ve bu istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ) saptanmıştır.<sup>15</sup> Kazda ve ark.nın çalışmasında, (TID insülin lispro, TID ILM 50/50 ve tek doz insülin glarjin) her üç grupta da kilo alımı izlenmiş, ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>16</sup> Yine aynı çalışmada, hasta tarafından (veya bir yakını tarafından) bildirilen bir veya daha fazla hipoglisemi epizodu sırası ile %53,8, %44,4 ve %32,1 olarak bildirilmiştir. Ancak, hiçbirinin ciddi olmadığı ve araştırmacı tarafından tedavinin yan etkisi olarak rapor edildiği saptanmıştır.<sup>16</sup> Çalışmamızda da tedavi sonrası 3. ayda VA'da her iki grupta da anlamlı artış izlenmiş, ancak gruplar arasında anlamlı fark sap-

tanmamıştır. Çalışmamızda tedavi süresince her iki grupta da semptomatik ve ciddi hipoglisemi görülmüş, ancak, gruplar arasında anlamlı farklılıklar izlenmemiştir. Burada elde edilen sonuca dayalı olarak, yoğun insülin tedavisi alan hastalarda verilen insülin formundan bağımsız şekilde, semptomatik ve ciddi hipoglisemi riskinin ilaç tedavisinin bir yan etkisi olarak her zaman var olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı, küçük bir hasta popülasyonunda gerçekleştirilmiş olmasıdır. Elde edilen sonuçlar daha geniş randomize çalışmalar ile doğrulanmalıdır.

## SONUÇ

Bu çalışma ile gerek OAD'ler gerekse diğer insülin rejimleri ile glisemik kontrol sağlanamayan Tip 2

DM'li hastalarda, ILM 25/75 veya ILM 50/50 üçlü tedavi rejimlerinin; APG, TPG ve HbA1c ile değerlendirilen glisemik kontrolü sağlamada etkin ve güvenli birer tedavi seçeneği oldukları gösterilmiştir. Ancak, iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında TID ILM 25/75 ile daha iyi APG kontrolü sağlanır iken, TID ILM 50/50 ile daha iyi TPG ve HbA1c kontrolü sağlandığı izlenmiştir.

## Çıkar Çatışması

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.*

## Yazar Katkıları

*Verilerin toplanması, incelenmesi ve yorumu, makalenin kaleme alınması ve son biçimde yayınlanması Irmak Sayın tarafından gerçekleştirilmiştir.*

## 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(9131):837-53.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
3. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48(5):937-42.
4. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet* 1999;354(9179):617-21.
5. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, et al. Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologica* 1999;42(8): 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(6):689-92.
7. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, 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(3):360-7.
8. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005;54(1):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;26(3):881-5.
10. Foncésa V. Clinical significance of targeting postprandial and fasting hyperglycemia in managing type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2003;19(7):635-41.
11. Bruttomesso D, Pianta A, Mari A, Valerio A, Marescotti MC, Avogaro A, et al. Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999;48(1):99-105.
12. LeRoith D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med* 2002;113 Suppl 6A:3S-11S.
13. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologica* 2004;47(1):31-9.
14. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8. Baskı. Ankara: Miki Matbaacılık San Tic Ltd Şti; 2016. p.219.
15. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, 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;29(11):2349-64.
16. Kazda C, Hülstrunk H, Helsing K, Langer F, Forst T, Hanefeld M. 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;20(3):145-52.
17. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. p.153.
18. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P. Insulin-based versus triple oral therapy newly diagnosed type 2 diabetes: which is better? *Diabetes Care* 2009;32(10):1789-95.

19. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther* 2007;29(6 Pt 1):1254-70.
20. Rolla AR, Rakel RE. Practical approaches to insulin therapy for type 2 diabetes mellitus with premixed insulin analogues. *Clin Ther* 2005;27(8):1113-25.
21. 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;9:16.
22. Li W, Min R, Dong Y, Li Z, Sun Q, Li Y. Using continuous glucose monitoring to measure glucose variation of patients with type 2 diabetes: switching from premixed human insulin 70/30 to insulin lispro mix 75/25 or lispro mix 50/50 for 8 weeks. *J Diabetes Res Clin Metab* 2013;2(15).
23. 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;26(3):881-5.
24. 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;28(10):1649-57.
25. Su Q, Liu C, Zheng H, Zhu J, Li PF, Qian L, et al. Comparison of insulin lispro mix 25 with insulin lispro mix 50 as insulin starter in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus (CLASSIFY study): Subgroup analysis of a Phase 4 open-label randomized trial. *J Diabetes* 2016 Jul 1. Doi: 10.1111/1753-0407.12442.
26. Shimizu H, Monden T, Matsumura M, Domeki N, Kasai K. Effects of twice-daily injections of premixed insulin analog on glycemic control in type 2 diabetic patients. *Yonsei Med J* 2010;51(6):845-9.
27. Zafar MI, Ai X, Shafqat RA, Gao F. Effectiveness and safety of Humalog Mix 50/50 versus Humalog Mix 75/25 in Chinese patients with type 2 diabetes. *Ther Clin Risk Manag* 2014;11:27-32.