

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda farklı insulin tedavi protokollerinin kilo alımı ile ilişkisi

Ayşe KEFELİ (*), Nail BAMBUL (*), Hilmi ÇİFTÇİ (**), Aytekin OĞUZ (***)

ÖZET

Amaç: Obesite, tip 2 diyabet gelişimini kolaylaştırıcı ve tedavisini zorlaştırıcı bir faktördür. Santral kilo artışı adipoz dokuda artışa, bu da adipokinlerin ve serbest yağ asitlerinin (SYA) artışına ve sonuçta insulin direncine sebep olmaktadır. Oysa ki, iyi glisemik kontrol sağlamak amacıyla oral antidiyabetik (OAD) tedavisinden insulin tedavisine geçilen hastalarda ise kilo artışı gözlenmektedir. Biz bu çalışmamızda farklı insulin tedavilerinin kilo üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ilk kez insulin tedavisi uygulanacak 129 diabetes mellituslu (DM) hasta alındı. Insulin detemir + kısa etkili analog insulin (aspart) uygulanan gurup 18 kişi, insulin glarjin + kısa etkili analog insulin (lispro) uygulanan gurup 27 kişi, insulin aspart + nötral protamin aspart (NPA) uygulanan gurup 31 kişi ve insulin lispro + nötral protamin lispro (NPL) uygulanan gurup 26 kişi idi. Hastalar 6 ay boyunca izlendi. Tüm hastaların 3. ay ve 6. ayda antropometrik ölçümleri, açlık plasma glikoz (APG) ve hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri alındı.

Bulgular: Tüm guruplarda kiloda ve vücut kitle indeksinde (VKİ) anlamlı artış izlendi ($p<0.01$). Ancak guruplar arasında anlamlı fark görülmedi. APG ve HbA1c değerlerinde 6. ayda başlangıç değerlerine göre anlamlı düşüş gözlemlendi ($p<0.01$). Guruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi.

Tartışma: Farklı insulin tedavi tedavi protokolleri ile APG ve HbA1c değerlerinde anlamlı düşüş sağlandı ve tüm tedavi guruplarında kilo ve VKİ artışı gözlemlendi. Kilo artışında, tedavi gurupları arasında fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, insulin, kilo artımı

Obesite, Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) gelişimini kolaylaştırıcı ve tedavisini zorlaştırıcı bir faktördür. Tip 2 DM'lu hasta sayısında artış, obez birey-

SUMMARY

Association of different insulin treatment regimens with weight gain in patients with type 2 diabetes mellitus

Objective: Obesity is a factor which eases development and complicates treatment of type 2 diabetes mellitus. Increase in central weight causes increase in adipose tissue, which leads to an increase in adipokines and free fatty acids (FFA), this inducing insulin resistance. However, weight-gain is observed in patients in whom oral antidiabetic (OAD) therapy is switched to insulin in order to maintain good glycemic control. In our study, we aimed to investigate the effect of different insulin therapies on weight.

Material and Methods: 129 diabetic patients, to whom insulin therapy will be applied for the first time, were received to the study. Insulin detemir + short acting analogous insulin (aspart) group consisted of 18 patients, whereas insulin glargine + short acting analogous insulin (lispro), insulin aspart + neutral protamine aspart (NPA) and insulin lispro + neutral protamine lispro (NPL) groups consisted of 27, 31 and 26 patients, respectively. Patients were followed up for 6 months. Anthropometric measurements, fasting plasma glucose (FPG) and hemoglobin A1c (HbA1c) values of all patients were recorded at 3rd and 6th months.

Results: In all groups, we observed statistically significant increase in both weight and body mass index (BMI) ($p<0.01$), but there was no difference in between treatment groups. At the 6th month, a significant decrease in fasting plasma glucose and HbA1c levels was seen when compared with the values at the beginings ($p<0.01$). Similarly, no difference was observed between four groups.

Discussion: We observed a significant decrease in FPG and HbA1c values and an increase in weight and BMI levels with different insulin therapy protocols in all groups. There was no difference in weight gain in between treatment groups.

Key words: Diabetes mellitus, insulin, weight gain

lerin sayısının artışı ile yakın ilişkilidir ve tip 2 DM'lu hastaların % 90'ından fazlası aşırı kilodur (1). Fazla kilolu ve obez bireylerin sayısının artışı

Geliş tarihi: 03.08.2009

Kabul tarihi: 27.08.2009

SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hst. Kl. Uz. Dr.*; 3. İç Hst. Kl. Şefi, Doç. Dr.**; 2. İç Hst. Kl. Şefi, Prof. Dr.***

ile DM ve hipertansiyon olgularının hızla artışı, gelişmekte olan dünyada endişe verici sağlık sorunlarındandır. Bugün dünyada 1.1 milyar insan obez ve bunun 312 milyonu fazla kiloludur (2). Obez bireylerde hem açlıkta hem de yemek sonrası dönemde plasma SYA düzeyleri normal kilolu kişilere göre önemli ölçüde yüksektir. Sonuç olarak glikoneogenez artar, glikojenoliz hızlanır ve hiperglisemi ve hiperinsulinemiye neden olur (3). Kilo artışı DM gelişimine ve iyi glisemik kontrol sağlamada zorluklara sebep olurken insülin tedavisinin kilo aldırıcı bilinmektedir. Bu çalışmamızda bazal tedavi olarak uygulanan insülin detemir ile insülin glarjinin ve bifazik tedavi olarak uygulanan insülin aspart + NPA ve insülin lispro + NPL karışım insülinin kilo aldırıcı etkisini gözlemledik ve birbirleri ile karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 2006 Ağustos-2007 Mart tarihleri arasında SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Diyabet Polikliniklerine başvuran hastalar incelendi. Araştırma grubundaki bireylere çalışmanın amaçları açıklandıktan sonra sözlü ve yazılı onamları alındı. 20 yaş üzeri olan, tip 2 diyabet tanısı almış ve insülin tedavisine yeni başlanmış (en fazla son 2 hafta içinde) olan hastalar çalışmaya alındı. Anti obesite ilaçları kullanan, kilo alımına etkisi olduğu bilinen ilaç kullananlar, kanser tanısı olan, başka bir endokrin hastalığı olan, son 1 ay içinde yaşam tarzı değişikliği yapan, blumia nevroza veya anoreksia nevroza tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların çalışmaya alındığı gün, 3. ay ve 6. aylarda ayrıntılı fizik muayenesi, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar tetkikleri (APG, HbA1c) yapıldı. APG, Olympus 2700 otoanalizör kullanılarak hexoginaz metodu ile, HbA1c ise Variant II (Bio-Rad) cihazı kullanılarak HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemi ile tayin edildi. Normal değerler APG için 70-106 mg/dl, HbA1c için ise üst sınır % 6 idi. Hastalar 4 guruba ayrıldı ve farklı insülin tedavi protokolü uygulandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta gurupları ve kullandıkları tedaviler.

Grup 1: İnsülin detemir + kısa etkili insülin analogu (aspart)
Grup 2: İnsülin glarjin + kısa etkili insülin analogu (lispro)
Grup 3: İnsülin aspart + nötral protamin aspart
Grup 4: İnsülin lispro + nötral protamin lispro

Olgularda ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakkabısız iken yapıldı. Ağırlık ölçümü klasik baskül ile tayin edildi. Bel ve kalça ölçümü ayakta normal bir eksprium sonrasında, elastik olmayan bir mezura ile belirlendi. Bel çevresi ölçümü olarak arkus kostarum ile prosessus spina iliaka anterior superior arasındaki en dar çap ve kalça çevresi olarak da arkada gluteus maksimusun en çıkıntılı yerinden ve önden simfizis pubis üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)=Vücut Ağırlığı (kg)/Boy (m²) Uzunluğunun Karesi formülü ile hesaplandı.

Hastaların tümüne hipoglisemi belirtileri anlatıldı ve bu belirtilerin varlığında aramaları için telefon numaraları verildi.

İstatistiksel Yöntem:

İstatistiksel analizler için NCSS 2007 & PASS Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi kullanıldı. Ölçümlerin yüzde değişim oranlarının değerlendirilmesinde ise, gruplara göre karşılaştırmalarda Kruskall Wallis test, anlamlı çıkan parametrelerin Post Hoc değerlendirilmelerinde ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

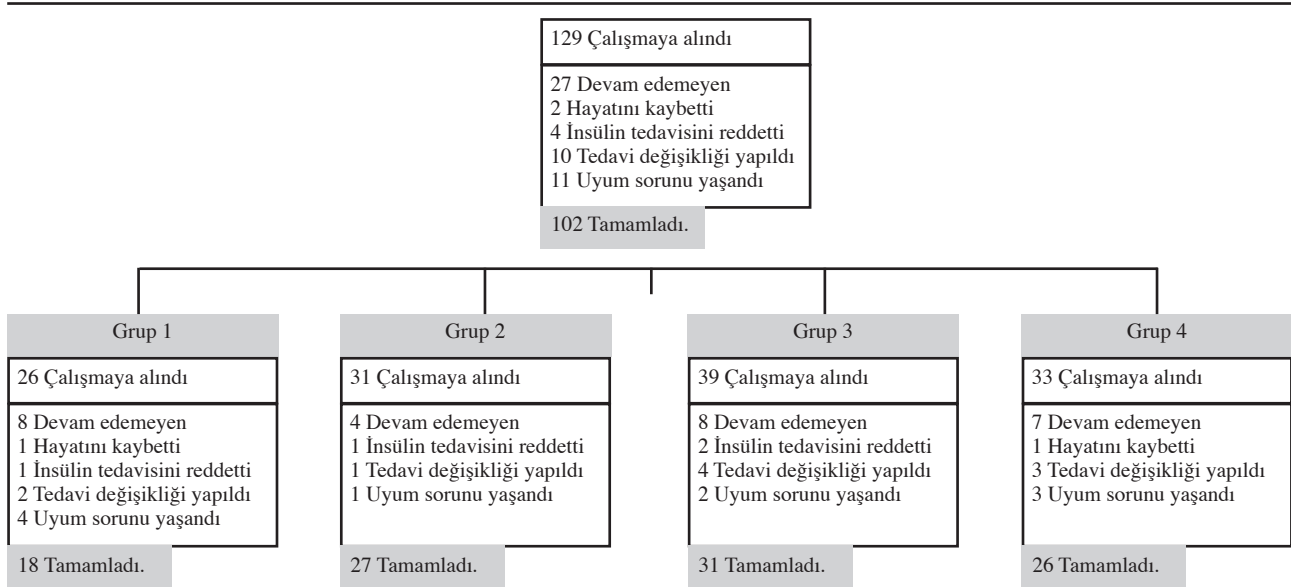
Çalışmaya 129 hasta alındı. Bu gruptan 10 hastanın tedavisinde değişiklik olması nedeniyle, 4 hasta insülin tedavisine devam etmek istemediğinden, 2 hasta yaşamını yitirdiğinden ve 11 hasta ile uyum sorunu yaşandığından çalışma 102 olgu ile tamamlandı. Olguların yaşları 21 ile 81 arasında değişmekte olup 67'si kadın (% 65.7), 35'i erkekti (% 34.3).

Grup 1'de 18 kişi, Grup 2'de 27 kişi, Grup 3'te 31 kişi ve Grup 4'te 26 kişi vardı (Tablo 2).

Açlık kan şekeri ve HbA1c: Tüm gruplarda başlangıç APG ve HbA1c düzeylerine göre 3. ve 6. aylarda APG ve HbA1c düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo 3 ve Tablo 4). Ancak başlangıca göre 3. ve 6. aylarda APG ve HbA1c ölçümlerinde görülen yüzde değişimleri gruplara göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Kilo alımı: Dört grupta da başlangıç ölçümlerine göre 3. ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı kilo artışı saptandı ($p<0.01$) (Tablo 5). Çalışmamızda 6

Tablo 2. Olguların çalışma seyrinde durumu.



Tablo 3. Gruplara göre APG değerlendirilmesi.

APG (mg/dl)	Grup I Detemir + kısa etkili Ort±SD	Grup II Glarjin + kısa etkili Ort±SD	Grup III Aspart + NPA Ort±SD	Grup IV Lispro + NPL Ort±SD	+p
Başlangıç	304,83±141,03	254,18±81,47	228,64±75,72	261,80±90,67	0,047*
3. ay	202,67±53,77	185,00±53,48	176,89±45,76	173,04±49,32	0,248
6. ay	146,67±31,57	134,67±47,91	135,55±33,56	145,92±57,72	0,678
Başlangıç-3. ay ++p	0,003**	0,001**	0,001**	0,001**	
Başlangıç-6. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	•p
	(medyan)	(medyan)	(medyan)	(medyan)	
Başl.-3. ay farkı	-102,16±125,83 (-64,50)	-69,18±86,00 (-70,00)	-52,48±67,22 (-45,00)	-89,20±74,96 (-91,00)	0,406
Başl.-6. ay farkı	-158,16±144,60 (-130,50)	119,51±87,6 (-138,0)	-93,82±72,82 (-83,00)	-116,32±87,4 (-111,00)	0,405

+Oneway ANOVA Test, ++Paired Sample t test, •Kruskal Wallis test, * $p<0.05$, ** $p<0.01$

Tablo 4. Gruplara göre HbA1c değerlendirilmesi.

HbA1c (%)	Grup I Detemir + kısa etkili Ort±SD	Grup II Glarjin + kısa etkili Ort±SD	Grup III Aspart + NPA Ort±SD	Grup IV Lispro + NPL Ort±SD	+p
Başlangıç	11,88±2,50	11,51±2,04	10,73±2,03	10,37±2,50	0,099
3. ay	9,17±1,57	8,59±1,54	8,49±1,49	8,34±2,03	0,428
6. ay	7,54±0,92	7,41±1,51	7,30±1,05	7,72±2,05	0,759
Başlangıç-3. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Başlangıç-6. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	•p
Başl.-3. ay farkı	-2,71±2,18 (-2,10)	-2,91±2,64 (-2,10)	-2,36±1,55 (-2,30)	-1,86±2,01 (-1,95)	0,730
Başl.-6. ay farkı	-4,33±2,24 (-3,50)	-4,09±2,60 (-4,00)	-3,55±1,76 (-3,40)	-2,52±2,46 (-2,90)	0,093

+Oneway ANOVA Test, ++Paired Sample t test, •Kruskal Wallis test

Tablo 5. Gruplara göre kilo değerlendirilmesi.

Kilo	Grup I Detemir + kısa etkili Ort±SD	Grup II Glarjin + kısa etkili Ort±SD	Grup III Aspart + NPA Ort±SD	Grup IV Lispro + NPL Ort±SD	+p
Başlangıç	70,01±12,69	72,29±12,16	75,64±11,58	79,11±13,13	0,075
3. ay	72,29±11,99	76,69±12,91	78,26±12,84	81,63±13,88	0,139
6. ay	74,49±11,63	78,32±13,72	80,62±13,42	83,13±14,08	0,195
Başlangıç-3. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Başlangıç-6. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	•p
Başl.-3. ay farkı	2,27±2,34 (2,00)	4,40±4,01 (2,80)	2,72±3,47 (3,35)	2,98±4,42 (3,00)	0,332
Başl.-6. ay farkı	4,47±3,31 (4,60)	6,02±5,45 (4,10)	5,08±3,86 (5,45)	4,49±4,64 (5,00)	0,826

+Oneway ANOVA Test, ++Paired Sample t test, •Kruskal Wallis test, **p<0.01

Tablo 6. Gruplara göre VKİ değerlendirilmesi.

VKİ (kg/m ²)	Grup I Detemir + kısa etkili Ort±SD	Grup II Glarjin + kısa etkili Ort±SD	Grup III Aspart + NPA Ort±SD	Grup IV Lispro + NPL Ort±SD	+p
Başlangıç	27,33±6,62	28,31±5,34	29,96±5,07	31,49±4,18	0,043*
3. ay	28,18±6,24	29,99±5,31	31,03±5,47	32,51±4,38	0,045*
6. ay	29,05±6,27	30,60±5,48	31,97±5,75	33,12±4,53	0,093
Başlangıç-3. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Başlangıç-6. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	•p
Başl.-3. ay farkı	0,85±0,98 (0,70)	1,67±1,44 (1,20)	1,05±1,46 (1,25)	1,17±1,76 (1,30)	0,277
Başl.-6. ay farkı	1,72±1,34 (1,75)	2,29±1,98 (1,70)	1,99±1,58 (2,05)	1,78±1,85 (1,90)	0,826

+Oneway ANOVA Test, ++Paired Sample t test, •Kruskal Wallis test, **p<0.01

ay sonunda en çok kilo aldırın grup insulin glarjin + kısa etkili analog grubu (ortalama 6.02 kg), en az kilo aldırın grup ise detemir + kısa etkili analog grubu (ortalama 4.47 kg) ve insulin lispro + NPL grubu (ortalama 4.49 kg) olmuştur. İnsulin aspart + NPA grubunda ise ortalama 5.08 kg. kilo artışı sap-

tandı. Gruplara göre başlangıç, 3. ay ve 6. ay kilo ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05).

VKİ Değerleri: Tüm gruplarda başlangıçtaki VKİ ortalamalarına göre 3. ay ve 6. ay VKİ ortalamala-

Tablo 7. Gruplara göre bel çevresi değerlendirilmesi.

Bel çevresi (cm)	Grup I Detemir + kısa etkili Ort±SD	Grup II Glarjin + kısa etkili Ort±SD	Grup III Aspart + NPA Ort±SD	Grup IV Lispro + NPL Ort±SD	+p
Başlangıç	92,55±9,40	97,00±10,92	100,71±11,15	99,44±9,62	0,050*
3. ay	94,89±8,75	101,81±12,17	103,70±10,98	103,40±10,25	0,037*
6. ay	95,44±12,60	103,52±12,80	105,40±11,61	105,20±10,71	0,030*
Başlangıç-3. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Başlangıç-6. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	•p
	(medyan)	(medyan)	(medyan)	(medyan)	
Başl.-3. ay farkı	2,33±3,95 (2,00)	4,81±15,73 (6,00)	3,26±15,12 (1,50)	4,75±15,74 (10,50)	0,598
Başl.-6. ay farkı	2,88±8,43 (4,00)	6,51±16,25 (8,00)	4,96±15,32 (3,00)	6,62±15,75 (10,50)	0,494

+Oneway ANOVA Test, ++Paired Sample t test, •Kruskal Wallis test, **p<0.01

Tablo 8. Gruplara göre kalça çevresi değerlendirilmesi.

Kalça çevresi (cm)	Grup I Detemir + kısa etkili Ort±SD	Grup II Glarjin + kısa etkili Ort±SD	Grup III Aspart + NPA Ort±SD	Grup IV Lispro + NPL Ort±SD	+p
Başlangıç	104,44±13,36	105,18±11,16	108,29±9,53	110,34±8,43	0,186
3. ay	107,66±12,03	111,15±9,86	111,70±10,20	112,96±9,33	0,406
6. ay	109,50±12,07	111,89±10,98	113,80±11,23	115,04±9,84	0,383
Başlangıç-3. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Başlangıç-6. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	•p
	(medyan)	(medyan)	(medyan)	(medyan)	
Başl.-3. ay farkı	3,22±3,60 (2,00)	5,96±6,30 (4,00)	3,36±4,41 (4,00)	2,72±3,88 (3,00)	0,359
Başl.-6. ay farkı	5,05±4,31 (4,00)	6,70±7,52 (5,00)	5,46±5,21 (5,50)	4,80±4,27 (5,00)	0,887

+Oneway ANOVA Test, ++Paired Sample t test, •Kruskal Wallis test, **p<0.01

Tablo 9. Gruplara göre insülin dozlarının değerlendirilmesi.

İnsülin dozu (üü/gün)	Grup I Detemir + kısa etkili Ort±SD	Grup II Glarjin + kısa etkili Ort±SD	Grup III Aspart + NPA Ort±SD	Grup IV Lispro + NPL Ort±SD	+p
Başlangıç	43,83±18,48	45,59±19,13	25,09±8,67	26,61±9,54	0,001**
3. ay	47,00±15,30	49,63±18,12	30,73±10,11	31,12±8,48	0,001**
6. ay	47,55±13,98	46,48±16,41	31,90±9,63	32,88±11,30	0,001**
Başlangıç-3. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Başlangıç-6. ay ++p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	•p
	(medyan)	(medyan)	(medyan)	(medyan)	
Başl.-3. ay farkı	3,16±10,62 (2,00)	4,03±9,84 (2,00)	5,80±6,03 (6,00)	4,80±5,88 (4,00)	0,661
Başl.-6. ay farkı	3,72±12,26 (2,00)	0,88±13,76 (0,00)	6,96±5,62 (8,00)	6,50±9,24 (6,00)	0,092

+Oneway ANOVA Test, ++Paired Sample t test, •Kruskal Wallis test, *p<0.05, **p<0.01

rında görülen artışlar istatistiki olarak anlamlı bulundu (p<0.01) (Tablo 6). İnsülin detemir + kısa etkili analog insülin alan gruptaki hastaların 6 ay sonunda ortalama VKİ artışı % 6.96±1.34, İnsülin glarjin grubunda % 8.45±1.42, insülin aspart + NPA alan grupta % 6.63±0.92 ve insülin lispro +

NPL alan grupta % 5.81±1.28 idi. Bu sonuçlara göre VKİ'de en çok artış gösteren grup insülin glarjin + kısa etkili analog grubu olup, en az artış olan grup ise insülin lispro + NPL grubuydu. Ancak başlangıç, 3. ay ve 6. ayda ölçülen VKİ ölçümlerinde görülen yüzde değişimlerin gruplara

göre değerlendirilmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Bel çevresi: Çalışmaya alınan olguların bel çevreleri incelendiğinde (Tablo 7), grup I'de başlangıç bel çevresi ortalamasına göre 3. ayda elde edilen bel çevresi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.05$), 6. ay ölçümlerinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Grup II, III ve IV'te başlangıca göre 6.ay bel çevresi ölçümleri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Hastaların 6 ay sonundaki ortalama bel çevresi artışları insülin detemir grubunda % 3.21 ± 2.33 , insülin glarjin grubunda % 8.12 ± 3.62 , insülin aspart + NPA grubunda % 6.29 ± 3.09 ve insülin lispro + NPL grubunda % 7.78 ± 3.11 oranında oldu. Bu sonuçlara göre en fazla artış insülin glarjin + kısa etkili analog grubunda, en az artış ise insülin detemir + kısa etkili analog grubunda görüldü. Ancak başlangıca göre 3. ayda ve 6. ayda görülen yüzde değişimlerin gruplara göre değerlendirilmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Kalça çevresi: Tüm gruplarda , başlangıçtaki kalça çevresi ortalamasına göre 3. ay ve 6. ay kalça çevresi ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo 8).

İnsülin detemir grubundaki hastalarda 6 ay sonunda ortalama kalça çevresi artışı % 5.12 ± 1.04 , insülin glarjin grubunda % 6.69 ± 1.45 , insülin aspart + NPA alan grupta % 5.04 ± 0.89 ve insülin lispro + NPL grubunda % 4.36 ± 0.79 oldu. Kalça çevresinde en çok artış olan grup insülin glarjin + kısa etkili analog grubu iken en az artış insülin lispro + NPL grubunda oldu. Ancak başlangıca göre 3. ve 6. ayda kalça çevresi ölçümlerinde görülen yüzde değişimlerin gruplara göre değerlendirmeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İnsülin dozları: Gruplara göre uygulanan insülin dozları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Grup I ve grup II'de kullanılan insülin dozları grup

III ve grup IV'ten yüksektir. Üçüncü ayda başlangıca göre en yüksek insülin dozu değişme oranı grup III ve grup IV'te görülmüştür. Grup I ve II'de insülin dozu ortalama 0.62 iü/kg civarında iken, grup III ve IV'te 0.33 iü/kg civarındaydı. Detemir grubunda başlangıç, 3. ay ve 6. ay insülin dozları arasında anlamlılık yoktu. Glarjin grubunda 3. ay insülin dozları başlangıca göre anlamlı olarak arttı, fakat 6. ayda başlangıç düzeyine yakın değerlere döndü. Grup III ve IV'te 3. ay ve 6. ay insülin dozları başlangıca göre anlamlı düzeyde yüksekti.

Hipoglisemi atakları: Belirgin hipoglisemi atağı belirten başvuru olmadı. Sadece grup I'den 1 hastamızın hipoglisemi atakları oldu ve insülin dozu azaltımına gidildi.

TARTIŞMA

Yapılan çeşitli çalışmalarda farklı insülin tedavilerinin farklı düzeylerde de olsa neredeyse tümünün kilo aldıracağı gözlenmiştir (4-19). Bu çalışmamızda insülin detemir, insülin glarjin, insülin aspart + NPA ve insülin lispro + NPL karışım insülin tedavileri karşılaştırıldı ve literatürde bu dört grubun karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmadı.

Tip 2 DM'lu hastalarda yapılan insülin detemir ve NPH karşılaştırmalı çalışmalardan, Haak ve ark. detemir tedavisi ile 1.0 kg, NPH tedavisi ile 1.8 kg kilo artışı saptarken ($p=0.017$) (4), Raslova ve ark. sırası ile 0.51 ve 1.13 kg kilo artışı saptamışlardır ($p=0.038$) (5).

Hermansen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 26 haftalık izlem sonucu, insülin detemir kolunda ortalama kilo artışı 1.2 kg iken NPH insülin kolunda 2.8 kg bulunmuştur ($p<0.001$) (6). Treat to treat çalışmasında glarjin ve NPH tedavileri sonrası her iki insülin ile de kilo artışı saptanmış (sırası ile 3.0 ± 0.2 kg ve 2.8 ± 0.2 kg), tedavilerin birbirleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (7). Buna karşın Rosenstock ve ark., çalışmalarında NPH insülin tedavisi ile glarjin insüline göre daha fazla kilo artışı saptamışlardır (sırası ile

1.4 kg ve 0.4 kg, $p=0.0007$) (8). Rosenstock ve ark. OAD ilaç kullanan tip 2 DM'lu hastalara insülin detemir ve insülin glarjin tedavisi eklemişler ve 52 hafta izlem sonucunda detemir kullanan grupta daha az kilo artışı saptanmış (sırası ile 3.0 kg ve 3.9 kg, $p=0.01$) (9). Fakat bu çalışmada detemir gurubu incelendiği zaman günde 1 kez detemir uygulanan grupta kilo artışı 2.3 kg iken günde 2 kez detemir kullanan grupta ise 3.7 kg olduğu saptanmıştır ve bu kilo artışı glarjin ile benzerdir. Holman ve ark. OAD tedavisine ek olarak insülin detemir günde 1 kez (bazen 2 kez), bifazik insülin aspart (günde 2 kez) ve prandiyal insülin aspart (günde 3 kez) tedavilerini karşılaştırmış ve 1 yıl sonundaki kontrollerde kilo artışları detemir grubunda 1.9 kg, bifazik insülin aspart grubunda 4.7 kg ve prandiyal insülin aspart grubunda 5.7 kg olarak bulmuştur (10). Raskin ve ark. ise insülin glarjin ile bifazik insülin aspart tedavilerini karşılaştırmış ve glarjin tedavi grubunda bifazik insülin aspart grubuna göre daha az kilo artışı saptamıştır (3.5 ± 4.5 kg ve 5.4 ± 4.8 kg, $P<0.01$) (11). Bahsedilen son iki çalışmada (10,11) bazal insülin olarak kullanılan insülin detemir ve insülin glarjinin günlük ikili doz bifazik insülin asparta göre daha az kilo aldırıldığı görülmüştür. Ancak iki çalışma da göstermektedir ki, bifazik insülin aspart ile daha iyi glikemik kontrol sağlanmış ve bu arada daha fazla hipoglisemik atığa rastlanılmıştır. Hipoglisemik atak sırasında alınan yüksek kaloriler de bifazik insülin aspartın daha fazla kilo aldırması ile ilişkilendirilmiştir. Yine Raskin ve ark.'larının (12) insülin detemir ve insülin glarjini karşılaştırdıkları son çalışmalarında her iki insülinin de benzer glikemik kontrol sağlamalarına karşın insülin detemir grubunda insülin glarjin grubuna oranla daha az kilo artışı olduğunu göstermişlerdir (sırasıyla 1.2 ± 3.96 kg ve 2.7 ± 3.94 kg, $p=0.001$). Bizim çalışmamızda insülin glarjinin grubunda insülin detemir grubuna oranla daha fazla kilo artışı vardı fakat bu artış anlamlı değildi.

Janka ve ark.'nın çalışmasında. metformin ve gli-mepirid tedavisiyle iyi glikemik kontrol sağlanamayan hastalar randomize edilmiş, bir grup hasta-

ya OAD ilaçlara ek olarak tek doz insülin glarjin, diğer grup hastaya ise OAD ilaçlar kesilerek sadece iki doz premix 70/30 insülin verilmiştir. 6 ay sonra her iki grupta da kilo artışı gözlenmiş, fakat iki grup arasında fark saptanmamıştır (13). Total 231 tip 2 DM'lu hastanın izlendiği bir çalışmada, Bretzel ve ark. (14) insülin aspart, human solubl insülin (HI) ve premix insülin (70/30) tedavilerini karşılaştırmış ve HI ile mix insülin grubunda kilo artışı saptarken, insülin aspart grubunda kilo artışı saptamamıştır. Bizim çalışmamızda insülin aspart + NPA grubunda kilo artışı saptandı ve bu artış insülin detemir ve insülin lispro + NPL grubundan daha fazlaydı.

Literatürde insülin lispro + NPL karışım insülinin, insülin detemir, insülin glarjin ve insülin aspart + NPA ile karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmadı. İnsülin lispro'nun reguler insülin ile karşılaştırıldığı çalışmalarda insülin lispronun regüler insülininden daha az kilo aldırıldığı görüldü (15,16). Lispro + SU tedavisinin ise NPH + SU grubuna göre daha fazla kilo aldırıldığı (sırasıyla 3.4 kg ve 2.3 kg) Bastyr ve ark.larının çalışmasında gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda ise insülin lispro + NPL grubunda insülin glarjin ve insülin aspart + NPA grubuna göre daha az kilo artışı saptandı.

İnsülin tedavisi ile VKİ ilişkisini gösteren fazla çalışma yoktur. Fajardo ve ark. (18) insülin detemir ile NPH insülini karşılaştırmışlar ve sonuçta insülin detemir grubunda daha az kilo artışı (sırasıyla, 0.4 kg ve 1.9 kg, $p<0.0001$) ve daha az VKİ artışı (fark 0.6 kg/m², $p<0.0001$) saptamışlardır. Bizim çalışmamızda, VKİ, bel ve kalça çevresi değişimleri 3. ay ve 6. ay sonunda başlangıca göre anlamlı olarak artmış bulundu. VKİ ve bel çevresinde en az artış insülin detemir grubunda gözlenirken, en fazla artış insülin glarjin grubunda görüldü. Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. Kalça çevresinde en az artış ise insülin lispro + NPL tedavi grubunda görüldü. Yine gruplar arasındaki fark anlamlı değildi.

Çalışmamızda, tüm gruplarda başlangıca göre

anlamli kilo artışı saptandı. En az kilo artışı insulin detemir ve insulin lispro + NPL grubunda, en fazla kilo artışı ise insulin glarjin grubunda görüldü. Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. Tüm gruplarda anlamlı APG ve HbA1c düşüşü gözlemlendi. En fazla düşüş insulin detemir grubunda, en az düşüş insulin aspart + NPA grubunda gözlemlendi, fakat gruplar arasında anlamlılık saptanmadı. Hastalarımızdan kayda değer hipoglisemik atak yakınmaları gelmedi. Bu yüzden kilo artımı ile hipoglisemi arasında bağlantı kurmakta zorlandık. İnsulin glarjin grubunda başlangıca göre 3. ayda insulin dozunda anlamlı bir artış vardı ve 6. ayda ise insulin dozlu başlangıç düzeyine yakındı. Bu ilk 3 aylık dönemdeki artmış insulin dozu, bize yansımayan hipoglisemik atakları olasılığını düşündürdü. Yine bu ilk 3 aylık dönemde kilo artışı diğer 3 aya oranla daha yüksekti. Bu bulgularla hipoglisemik atakları ile kilo artımı arasında bir ilişki kurulabilir. Daha yakın ve daha sıkı bir hipoglisemik takibi yapmamız bu çalışmanın bir eksikliğidir. İnsulin tedavisi sırasında görülen hipoglisemik atakların yüksek kalori alımına yol açarak kilo aldırıldığı UKPD çalışmasında gösterilmiştir (19). Buna karşın Larger ve ark. (20), aslında insulin tedavisinin kilo aldırmadığını, insulin tedavisine geçene kadar hastaların, kötü metabolik kontrol sebebiyle kilo kaybettikleri ve insulin tedavisi ile tanı anındaki başlangıç kilolarına ulaştıkları hipotezini öne sürmüş ve 58 hasta ile yaptıkları çalışmada tanı anından insulin tedavisine geçene kadar olan sürede hastaların kilo kaybettiğini ve insulin tedavisi ile kilo kaybının durduğunu ve kilo alımının başladığını göstermiştir.

Sonuç olarak görüldü ki, tüm insulin tedavi protokolleri kilo aldırılmaktadır. Tedavi sırasında hipoglisemik olayların önlenmesi, iyi bir metabolik kontrol ve egzersiz ile kilo artışının en az düzeyde tutulması hedeflenmelidir.

KAYNAKLAR

1. **The world health report 2006:** working together for health. Geneva: World Health Organisation, 2006 http://www.who.int/whr/2006/whr06_en.pdf.

2. **Haslam DW, James WP.** Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209.
3. **Roden M, Stingl H, Chandramouli V, et al.** Effects of free fatty acid elevation on postabsorptive endogenous glucose production and gluconeogenesis in humans. *Diabetes* 2000;49(5):701-7.
4. **Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, et al.** Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 2005;7:56-64.
5. **Raslova K, Bogoev M, Raz I, et al.** Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:193-201.
6. **Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al.** A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2006;29(6):1269-74.
7. **Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J.** The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080-6.
8. **Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, et al.** Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24(4):631-6.
9. **Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al.** A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51(3):408-16.
10. **Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al.** Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357(17):1716-30.
11. **Raskin P, Allen E, Hollander P, et al.** Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28(2):260-5.
12. **Raskin P, Gylvin T, Weng W, et al.** Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009 Jun 29 (baskıda).
13. **Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al.** Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(6):1537-8.
14. **Bretzel RG, Arnold S, Medding J, et al.** A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(5):1023-7.
15. **Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, et al.** Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996;13(1):47-52.
16. **Heller SR, Amiel SA, Mansell P.** Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. *Diabetes Care* 1999;22(10):1607-11.
17. **Bastyr EJ 3rd, Stuart CA, Brodows RG, et al.** Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 2000;23(9):1236-41.
18. **Fajardo Montañana C, Hernández Herrero C, Rivas Fernández M.** Less weight gain and hypoglycaemia with

once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. Diabet Med 2008;25(8):916-23.

19. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of

complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352(9131):837-53 .

20. Larger E, Rufat P, Dubois-Laforgue D, et al. Insulin therapy does not itself induce weight gain in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2001;24(10):1849-50.