



TİP 2 DİYABETLİLERDE İNSÜLİN-METFORMİN KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Mehmet SARGIN¹, Haluk SARGIN¹, Ekrem ORBAY¹, Işık ÇAKIN¹, Mehmet ÇOBANOĞLU¹, Ali YAYLA¹

Metformin, tip 2 diyabetlilerde glisemi regülasyonu sağlamak için, tek başına veya kombine tedavide kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, insülin kullanan ancak yeterli glisemi regülasyonu sağlanamayan tip 2 diyabetli vakalarda metforminin tedaviye eklenmesinin insülin ihtiyacı ve glisemi regülasyonuna etkisini araştırmaktır. Bu amaçla insülin kullanmasına rağmen optimal glisemi regülasyonu sağlanamayan (HbA1c > %8), beden kitle indeksi (BKİ) > 27 kg/m² olan ve metforminin kontrendike olmadığı 42 (K/E: 29/13) tip 2 diyabetli vaka çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan vakaların yaşları 61,2±6,7 yıl ve diyabet süreleri 14,9±5,1 yıl idi. Çalışmanın başlangıcında vakaların açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, SGOT, SGPT, GGT düzeyleri ölçüldü. Ayrıca vücut ağırlığı ve boy alınarak BKİ hesaplandı. Ayrıca vakaların kullandığı günlük toplam insülin dozu ve günlük insülin dozu/kg. hesaplandı. Metformin 1700 mg/gün tedavisine başlandıktan sonraki 3. ve 6. aylarda bu parametreler tekrarlandı. Metformin başlanmadan önceki değerler 3. ve 6. aylarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında, toplam insülin dozu/gün ve günlük insülin dozu/kg. değerlerinin azaldığı görüldü (p<0,05). Bununla birlikte vakaların HbA1c, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit değerlerinin ve vücut ağırlığının başlangıç değerlerine göre düştüğü saptandı (p<0,05). Diğer yandan SGOT, SGPT, GGT, üre, kreatinin gibi biyokimya parametrelerinde metformin tedavisi öncesinde ve sonrasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). İnsülin-metformin kombinasyon tedavisi tip 2 diyabetli vakalarda glisemi regülasyonunu iyileştirmekte ve insülin ihtiyacını azaltmaktadır. Bu olumlu etkileri göz önüne alındığında farklı bir tedavi yaklaşımı olarak dikkate alınması gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Tip 2 DM, insülin, metformin

EFFECTIVENESS OF INSULIN-METFORMIN COMBINATION THERAPY IN TYPE 2 DIABETICS

Metformin is used in combination or alone in type 2 diabetics in order to maintain the glyceic regulation. The object of this study is to investigate the effect of metformin on the glyceic regulation and the need for insulin when added to the therapy of type 2 diabetics that was currently using insulin but still was not regulated enough. 42 (W/M: 29/13) type 2 diabetics whose blood glucose levels couldn't be optimally regulated despite the insulin usage for this purpose (HbA1c >8%), whose body mass indexes were >27 kg/m² and that the use of metformin was not contraindicated. The mean age and the duration of diagnosis as diabetes of the cases were as follows: 61,2±6,7 yrs and 14,9±5,1 yrs. At the beginning; fasting blood glucose, HbA1c, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, SGOT, SGPT, GGT levels were measured. Also BMI were calculated using the body weights and heights of the patients. We also calculated the total daily insulin dosage and the daily insulin dosage per kg. These parameters were remeasured at the 3rd and 6th months after the start of metformin therapy 1700 mg/daily. The comparison of the levels at initial, 3rd and 6th months of therapy; total daily insulin dosage and daily insulin dosage per kg reduced significantly (p<0,05). Also HbA1c, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride and body weight levels of the cases reduced significantly when compared with initial ones (p<0,05). The biochemical parameters like SGOT, SGPT, urea and creatinine didn't change significantly before and after the metformin treatment (p>0,05). Insulin-metformin combination therapy in type 2 diabetics; makes the glyceic regulation better and reduces the need for insulin. We gather that when these positive effects were taken into account, it should be accepted as a specific and different way of therapy.

Keywords: Type 2 DM, insulin, metformin

1940'lı yıllarda sıtma tedavisinde kullanılan bir ilacın şeker düşürücü etkisi olduğu fark edilmiş, yıllar içinde geliştirilerek 1957'de iki temel biguanid olan metformin ve fenformin, bir yıl sonra da buformin tanımlanmıştır. Günümüzde metformin yaygın olarak kullanılan tek biguanid türüdür. Metformin özellikle periferik dokularda insülin sensitivitesini artırır ve insülin rezistansını azaltır. Bunun yanında artmış hepatik glikoz üretimini baskılayarak glikoz hemostazını düzenler. Kısmen de olsa barsaktan glikoz emilimini azaltmakta ve GLUT4 glikoz taşıyıcılarının transkripsiyonunu arttırmaktadır. Ayrıca iştahı baskılayarak kilo alımını engeller^{1,2,3}.

Metforminin tip 2 diabetes mellitusta serum lipid profili üzerinde olumlu etkileri vardır⁴. Fibrinolitik aktiviteyi artırırken trombosit agregasyonunu azaltır ve bağ dokusu gelişimini yavaşlatarak kardiovasküler olaylara karşı koruyucu rol oynadığı bilinmektedir^{1,3}. Metformin tip 2 diyabetlilerde glisemi regülasyonu sağlamak için tek başına veya kombine tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, insülin kullanan fakat glisemi regülasyonu yeterli olmayan tip 2 diyabetli vakalarda tedaviye metformin eklenmesinin insülin ihtiyacı ve glisemi regülasyonuna etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu amaçla insülin kullanmasına rağmen yeterli glisemi regülasyonu sağlanamayan (HbA1c > % 8) ve beden kitle indeksi (BKİ) > 27 kg / m² olan 42 tip 2 diyabetli vaka (kadın/erkek: 29/13) antidiyabetik tedaviye metformin eklemek üzere çalışmaya alınmıştır. Vakaların ortalama yaşları 61,2±6,7 ve diyabet süreleri 14,9±5,1 idi (TabloI).

Tablo I. Çalışmaya alınan vakaların karakteristik özellikleri

Hasta sayısı	42
Cins (E/K)	13/29
Kronolojik yaş (yıl)	61.2±6.7
Diabet süresi (yıl)	14.9±5.1
BKİ (kg/m²)	31.6±4.2

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Dahiliye Kliniği, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Poliklinikleri, Diyabet Ünitesi



Çalışmanın başlangıcında vakaların açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, SGOT, SGPT, GGT düzeyleri ölçüldü. Ayrıca vücut ağırlık ve boy alınarak BKİ hesaplandı. İnsülin tedavisi almakta olan hastaların günlük total insülin dozu ve kiloya göre günlük insülin dozları hesaplandı. Kontrendike olduğu durumlar dikkate alınarak hastaların tedavisine 1700 mg/gün metformin eklendi. Metformin başlandıktan sonraki üçüncü ve altıncı aylarda aynı tetkik ve ölçümler tekrarlandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan vakaları glisemi regülasyonu açısından değerlendirdiğimizde, HbA1c değerleri metformin başlamadan önce 8.9 ± 0.7 iken tedavinin 3. ve 6. aylarında sırasıyla 7.8 ± 0.6 ve 7.5 ± 0.5 olarak bulundu ($p < 0.01$) (Tablo II).

Tablo II. İnsülin-metformin tedavisinin HbA1c düzeyine etkisi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	p
HbA1c (%)	8.9 ± 0.7	7.8 ± 0.6	7.5 ± 0.5	$0 < 0.01$

Hastaların çalışmanın başlangıcındaki BKİ 31.6 ± 4.2 kg/m² idi. Vücut ağırlıklarına baktığımızda çalışmanın başlangıcında $84,41 \pm 11,01$ kg., 3. ayda $83,69 \pm 11,07$ kg. ve 6. ayda $82,44 \pm 10,79$ kg. ölçüldü ($p < 0.05$).

İnsülin ihtiyacı yönünden metformin başlamadan önceki değerler, tedavinin 3. ve 6. haftalarında elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında, başlangıçtaki toplam günlük insülin dozu $35,1 \pm 9,9$ ünite(ün.) iken, metformin eklenmesinden sonraki 3. ve 6. aylarda bu değerlerin sırasıyla $34,0 \pm 10,6$ ün. ve $33,0 \pm 10,4$ ün.'ye; aynı zamanda kiloya verilen insülin dozunun başlangıçta $0,428 \pm 0,142$ u/kg iken 3. ve 6. ay sonunda sırasıyla $0,413 \pm 0,144$ u/kg ve $0,406 \pm 0,149$ u/kg'a düştüğü görüldü ($p < 0.05$) (Tablo III).

Tablo III. İnsülin-metformin tedavisinin günlük insülin ihtiyacına etkisi

	Başlangıç	3. ay	6. ay	p
Toplam insülin dozu/gün (ünite)	$35,1 \pm 9,9$	$34,0 \pm 10,6$	$33,0 \pm 10,4$	$< 0,05$
Günlük insülin dozu (u/kg)	$0,428 \pm 0,142$	$0,413 \pm 0,144$	$0,406 \pm 0,149$	$< 0,05$

Kan lipid profiline bakıldığında metformin öncesi ve tedavinin 3 ve 6. aylarında total kolesterol değerlerinin sırasıyla $245,25 \pm 68,7$ mg/dl, $213,44 \pm 44,83$ mg/dl ve $207,53 \pm 47,52$ mg/dl şeklinde azalma gösterdiği ($p < 0.05$), HDL-kolesterol değerlerinin sırasıyla $41,33 \pm 9,0$ mg/dl, $43,80 \pm 8,71$ mg/dl ve $44,75 \pm 10,19$ mg/dl şeklinde arttığı ($p < 0.05$), trigliserid değerlerinin sırasıyla $173,60 \pm 60,2$ mg/dl, $164,8 \pm 41,2$ mg/dl, $151,5 \pm 41,2$ mg/dl şeklinde azaldığı ($p < 0.05$) saptandı.

Tedavinin başlangıcında vakaların %18,2'sinde meteorizm ve %14'ünde bulantı gibi yan etkiler görülmesine rağmen metforminin kesilmesine gerek duyulmadı. Daha sonra vakaların bu yakınmalarının belirgin olarak azaldığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Metformin kan glukoz konsantrasyonunu sülfonilüre veya insülininden daha farklı bir mekanizma ile azaltan bir biguaniddir. Açlık plazma insülin konsantrasyonlarını azaltır, insüline duyarlılığı artırarak periferik glikoz alımını uyarır ve hepatic glikoz çıkışını azaltarak etki gösterir^{1,2}. Bu bilgiler ışığında biz de insülin kullanmakta olup yeterli glisemi regülasyonu sağlanamayan obez tip 2 diyabetli tedaviye metformin eklenmesinin olumlu olabileceği düşüncesiyle böyle bir çalışmayı planladık.

İnsülin-metformin kombinasyonunun glisemi regülasyonuna etkisini değerlendirdiğimizde, literatürdeki çalışmalarda bu tedavi yaklaşımı ile HbA1c değerlerinin anlamlı olarak azaldığını görmekteyiz⁵. Örneğin, Wulffele ve ark. 390 vaka ile randomize plasebo kontrollü yaptıkları çalışmada, insülin tedavisine metformin eklenen HbA1c'nin %7.87'den %6.94'e, plasebo grubunda ise %7.93'ten %7.61'e düştüğünü bildirmişlerdir⁶. Jaber ve ark. da, 18 vakada ve 12 hafta sonunda HbA1c değerlerinin %1.5 oranında azaldığını göstermişlerdir⁷. Ponsen ve ark. 31 vaka ile çift-kör plasebo kontrollü olarak yaptıkları çalışmada, 4 ay sonunda HbA1c değerlerinde %0.74 oranında düşüş tespit etmişlerdir⁸. Bizim çalışmamızda da insülin-metformin kombinasyon tedavisi ile tespit ettiğimiz HbA1c değerlerinde azalma, literatürle uyumlu bir sonuç olarak görünmektedir.

Çalışmamızda metformin başlamadan önceki değerler 3. ve 6. aylarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında, toplam insülin dozu/gün ve günlük insülin dozu/kg. değerlerinin azaldığı görüldü ($p < 0.05$). Wulffele ve ark. yaptıkları çalışmada, insülin tedavisine metformin eklenen grupta günlük total insülin dozunun %10 azaldığını tespit etmişlerdir⁶. Jaber ve ark. ile Ponsen ve ark. da, insülin-metformin kombinasyonu ile günlük insülin ihtiyacının azaldığını saptamışlardır^{7,8}. Metforminin bu etkisinin insülin duyarlılığını arttırmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İnsülin-metformin kombinasyonu tip 2 diyabetli vakalarda glisemi regülasyonunu iyileştirmekte ve insülin ihtiyacını azaltmaktadır. Bu olumlu etkileri göz önüne alındığında farklı bir tedavi yaklaşımı olarak dikkate alınması gerektiği düşüncesindeyiz.



KAYNAKLAR

1. Hermann LS, Melander A. Biguanides: Basic aspects and clinical uses. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, John Wiley & Sons, 1992: 773-95.
2. Lebovitz HE. Oral antidiabetic agents. In: Kahn CR, Weir CG (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13th Ed. Lea and Febiger Co, Philadelphia, 1994: 519-521.
3. Dunn CJ, Peters DH. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Drugs*, 1995; 49: 721-49.
4. Dinççağ N, Satman İ, Karşıdağ K ve ark. Tip 2 diabetes mellitusta metformin terapisinin karbonhidrat ve lipid metabolizmasına etkinliği. *PTT hastanesi Tıp Dergisi*, 1992; 14: 305-10.
5. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1999; 131(3): 182-8.
6. Wulffele MG, Kooy A, Ogterop C, et al. Metformin in insulin therapy decreases glycosylated hemoglobin and insulin requirement in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43 (Suppl.1): 708.
7. Jaber LA, Nowak SN, Slaughter RR. Insulin-metformin combination therapy in obese patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(1): 89-94.
8. Ponsen HH, Elte JW, Lehert P, Schouten JP, Bets D. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2000; 22(6): 709-18.