

Premiks %25 insülin lispro protamin/lispro ve premiks %50 insülin lispro protamin/lispro karışım insülin tedavilerinin diabetik hastalarda metabolik kontrol üzerine olan Etkinliklerinin değerlendirilmesi

Emine Şatır, Sema Uçak, Okcan Basat, Yüksel Altuntaş

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET:

Premiks %25 insülin lispro protamin/lispro ve premiks %50 insülin lispro protamin/lispro karışım insülin tedavilerinin diabetik hastalarda metabolik kontrol üzerine olan etkinliklerinin değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda yetersiz glisemik kontrollü tip 2 diyabetik hastaların, var olan OAD tedavilerine günde bir, iki ya da üç doz premiks insülin lispro %25 veya üç doz premiks insülin lispro %50 eklendiğinde, HbA1c düzeyini düşürmedeki etkinliğini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı almış, bir ya da daha fazla OAD kullanan, ancak HbA1c düzeyleri $>7\%$ olan 112 hasta ile günde 2 kez premiks insülin lispro %25 ve %75 insülin lispro protamin süspansiyonu ve/veya bir ya da daha fazla OAD kullanıp, HbA1c düzeyleri $>7\%$ olan 29 hasta alındı. Mevcut OAD tedavisine günde tek doz premiks insülin lispro %25 eklenmesiyle 3. ayın sonunda regüle olmayan hastalara günde iki enjeksiyon olarak premiks insülin lispro %25 verildi. 6. ayın sonunda yine regüle olmayan hastalara günde üç defa premiks insülin lispro %25 veya premiks insülin lispro %50 verildi. Hastalarda 3., 6. ve 9. ay sonunda HbA1c değerleri değerlendirildi ve başlangıç düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda günde bir kez premiks insülin lispro %25 ile hastaların %24'ü, günde iki enjeksiyon ile %47,5'u, günde üç defa premiks insülin lispro %25 ile hastaların %77'si Amerikan Diabet Birliği'nin glisemik kontrolü sağlamak için HbA1c $<7\%$ hedefine ulaşmıştır. Günde üç kez premiks insülin lispro %25 ile hastaların %53,6'sı, premiks insülin lispro %50 kullanan hastaların %71,4'ü HbA1c $<7\%$ hedefine ulaşmıştır.

Sonuç: Çalışmamız, premiks insülin lispro %25 in günde tek doz başlanıp, glisemik hedeflere ulaşana dek dozun titre edildiği ve tedavi yoğunluğunun arttırıldığı bir örnek model olabilir. Ayrıca postprandial kan şekeri değerlerinde büyük dalgalanmalar olan hastalarda, ağır kronik hiperglisemi ve yüksek HbA1c değerlerine neden olan daha ileri insülin eksikliği olan hastalarda, günde üç defa premiks insülin lispro %50 ile glisemik hedeflere ulaşılabilceği sonucuna varmış bulunmaktayız.

Anahtar sözcükler: Glisemik kontrol, postprandial hiperglisemi, premiks insülin lispro %25, premiks insülin lispro %50, HbA1c

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2009;43;8-13

ABSTRACT:

Evaluation of efficacy of premix 25% insulin lispro protamine/lispro and premix 50% insulin lispro protamine/lispro on metabolic control in diabetic patients

Objective: We aimed to evaluate the effectiveness of single, two or three additive doses of premixed insulin lispro %25 or three doses of premixed insulin lispro %50 to existing OAD treatments, on HbA1c levels in Type II Diabetics with poor glycaemic control.

Materials and Methods: 112 patients with Type II DM with HbA1c levels $>7\%$, despite using one or more OAD, and 29 patients with HbA1c levels $>7\%$, despite using premixed insulin lispro %25 and %75 insulin lispro protamine suspension twice a day, and/or one or more OAD, were included in our study. Injectable premixed insulin lispro %25 twice a day was prescribed to patients, whose blood glucose levels didn't regulate at the end of the 3rd month with additive premixed insulin lispro %25 to their existing OAD treatment. At the end of the 6th month, the patients with still unregulated blood glucose levels had premixed insulin lispro %25 or premixed insulin lispro %50 three times a day. The HbA1c levels were checked at 3, 6, and 9th months and compared with the basal levels.

Results: %25 of the patients using premixed insulin lispro %25 once a day, 47.5% of the patients using it twice a day, and 77% of the patients using premixed insulin lispro %25 three times a day reached to the HbA1c $<7\%$ target levels to maintain American Diabetes Association's glycaemic control. 53.6% of the patients using premixed insulin lispro %25 three times a day, and 71.4% of the patients using premixed insulin lispro %50 reached to HbA1c $<7\%$ target levels.

Conclusion: Our study can be an example model for treatments in which single dosage of premixed insulin lispro 25% can be started and the dose can be titrated and the treatment condensed, until the glycaemic targets are reached. Furthermore, our study resulted that with premixed insulin lispro %50 three times a day, we can reach to the glycaemic target levels in patients with large fluctuations in postprandial blood glucose levels and in patients with severe chronic hyperglycemia and high HbA1c levels with further insulin deficiency.

Key words: Glycaemic control, postprandial hyperglycemia, premixed insulin lispro %25, premixed insulin lispro %50, HbA1c

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2009;43;8-13

GİRİŞ

Bir dönüm noktası olan İngiltere İleriye Dönük Diyabet Çalışması (UKPDS)(1)'nin bir sonucu olarak,

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Emine Şatır
Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2.Dahiliye Kliniği

Telefon / Phone: +90-212-231-2209/5151

E-posta / E-mail: dreminesatir@mail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 19 Aralık 2008 / December 19, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 19 Şubat 2009 / February 19, 2009

tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün klinikteki önemi açıkça ortaya konulmuştur .Amerikan Diyabet Birliği (ADA) HbA1c'deki her %1'lik artışın diyabetle ilişkili mortalite riskinde %25'lik artışa neden olduğunu tahmin etmektedir (2). HbA1c'deki her yüzdelik artışın mikrovasküler komplikasyon riskinde %35 ve miyokard infarktüsü (ölümcül olan ve olmayan) riskinde %18'lik artışa karşılık geldiği tahmin edilmektedir (2).

ADA, yetersiz glisemik kontrolün sonuçlarının azaltılmasında hedef HbA1c düzeylerinin %7'nin altında ol-

masını önermektedir (3). Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) ve Uluslar arası Diabet Federasyonu (IDF) ise daha agresif bir hedef olan %6,5 ve altındaki düzeyleri önermektedir (4). Postprandial hipergliseminin makrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalık açısından bir risk faktörü olarak kabul edilmesi nedeniyle, AACE hem postprandiyal 2. saatteki glukoz düzeyi (140 mg/dl ve altı) hem de açlık plazma glukoz düzeyi (110 mg/dl ve altı) için agresif tedavi hedefleri önermektedir (5-10). Hazır karışım insülin formülasyonlarının hem bazal hem de hızlı etki gösteren insülin etkisine sahip olması bunların hem açlık hem de postprandiyal kan şekeri düzeyleri üzerine etkili olmasını sağlamaktadır. Bu klinik çalışmanın amacı, yetersiz glisemik kontrollü tip 2 diyabetik hastaların, var olan OAD tedavilerine günde bir, iki ya da üç doz premiks insülin lispro %25 veya üç doz premiks insülin lispro %50 eklendiğinde, ADA ve AACE'nin hedef HbA1c düzeyine (%7 ve %6,5) erişip erişemeyeceklerini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı almış, bir ya da daha fazla OAD kullanan, ancak HbA1c düzeyleri >%7 olan 112 hasta ile günde 2 kez premiks insülin lispro %25 ve %75 insülin lispro protamin süspansiyonu ve/veya bir ya da daha fazla OAD kullanıp, HbA1c düzeyleri >%7 olan 29 hasta alındı. Bu çalışmaya diyabetik komplikasyon oluşmuş, herhangi bir düzeyde renal yetersizlik, herhangi bir düzeyde hepatik yetersizlik, kalp yetersizliği, alkolizm, malignite, kronik enfeksiyonlar, astma bronşiale, hemoglobülinopatisi olanlar, gebelik ve gebelik beklentisi, laktasyonda olanlar ile sistemik glukokortikoid kullananlar dahil edilmedi.

Çalışmamız tek merkezli, randomize, açık, prospektif bir çalışma olarak planlandı. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü oluru alındı. Çalışmaya dahil

edilen olguların ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayenesi yapıldı. Bu çalışma bir tarama periyodu ve 3 tane 12 haftalık tedavi fazından oluşmaktadır.

Faz 1'de hastaların OAD rejimine günde bir kez premiks premiks insülin lispro %25 enjeksiyonu, akşam yemeği öncesi 10 ünite olarak eklendi. İnsülin dozları hastaların kahvaltı öncesi kan glukoz değerlerine göre titre edildi.

Faz 1'in sonunda HbA1c değeri %7'e ulaşan hastalar çalışmayı tamamlamış olarak kabul edildiler. Bu hedefe ulaşamayan hastalar 2. faza devam ettiler ve tedavilerine kahvaltı öncesi ikinci bir premiks premiks insülin lispro %25 dozu 5 ünite olarak eklendi. İnsülin dozları hastaların kahvaltı öncesi ve akşam yemeği öncesi kan glukoz değerlerine göre titre edildi. Faz 1 sırasında kullanılmış olan her türlü insülin segratogogu, hasta 2.faza geçmeden önce kesildi.

Faz 2'nin sonunda da HbA1c değeri %7'e ulaşan hastalar çalışmayı tamamlamış olarak kabul edildiler. Hala hedefe ulaşamamış hastalar ise 3.faza devam ettiler ve tedavilerine öğle yemeğinden önce premiks premiks insülin lispro %25 enjeksiyonu eklendi. İnsülin dozları hastaların öğle yemeği sonrası 2.saatteki kan glukoz değerlerine göre titre edildi.

Bizim çalışmamızda faz 3'e geçen hastalar ile daha önce muhtelif tedaviler almış ve şu an premiks insülin lispro %25 kullanan ancak HbA1c >%7 olan hastalar alınarak 2 gruba ayrıldı. Bir gruba premiks insülin lispro %25 kahvaltı, öğle ve akşam yemeği öncesi, diğer gruba premiks insülin lispro %50 kahvaltı, öğle ve akşam yemeği öncesi verildi. Hastalara hipoglisemi belirti ve bulgularını ne şekilde tanıyacakları ve ne yapmaları gerektiği öğretildi. İki gruba randomize edilen olguların açlık ve 2. saat tokluk kan glukoz düzeyleri, HbA1c seviyeleri, hipoglisemik atak sıklıkları ve tedavi öncesi ve sonrası kiloları karşılaştırıldı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde tekrarlayan varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, başlangıç ve 1. kontrol karşılaştırmalarında eşlendirilmiş t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Tablo 1:

Faz 1 (n:26)	Premiks insülin lispro %25 (akşam)	HbA1c <%7
Faz 2 (n:39)	Premiks insülin lispro %25 (sabah, akşam)	HbA1c <%7
Faz 3 (n:27)	Premiks insülin lispro %25 (sabah, öğle, akşam)	HbA1c <%7

BULGULAR

1. faz, 2.faz ve 3. fazdaki hastalar benzer yaş ve cinsiyet dağılımında idi ($p=0,329$, $p=0,838$). Her 3 fazdaki hastaların diabet başlangıç yaşları benzer idi ($p=0,221$).

1. fazdaki hastaların 3. aydaki HbA1c değerleri, 2. ve 3. fazdaki hastaların HbA1c değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$, $p=0,001$) (Tablo 4). 2. fazdaki hastaların 3. aydaki HbA1c değerleri, 3. fazdaki hastaların HbA1c değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,008$) (Tablo 4). 3. fazdaki hastaların 6. aydaki HbA1c değerleri, 2. fazdaki hastaların HbA1c de-

ğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo 3).

Premiks insülin lispro %25 ve premiks insülin lispro %50 insülin gruplarının tedavi öncesi ve sonrası HbA1c ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$, $p>0,05$) (Tablo 6).

Premiks insülin lispro %25 grubunun tedavi sonrası HbA1c ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo 6).

Premiks insülin lispro %50 grubunun tedavi sonrası HbA1c ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo 6).

Hastalar kahvaltıdan önce, öğle yemeğinden önce ve

Tablo 2:

	Faz 1	Faz 2	Faz 3	p
Yaş (yıl)	59,24±8,52	56,27±9,33	56,68±9,36	0,329
Diabet Başlangıç(yıl)	8,06±4,7	10,25±6,21	8,9±5,52	0,221
Cinsiyet				
Erkek	22 (%64,7)	28 (%63,2)	18 (%58,1)	0,838
Kadın	12 (%35,3)	16 (%36,4)	13 (%41,9)	

Tablo 3: Hastaların insülin tedavisi öncesi ve sonrası HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

	Faz 1 HbA1c(%)	Faz 2 HbA1c(%)	Faz 3 HbA1c(%)	p
Tarama	8,67±1,47	9,54±1,5	9,59±1,08	0,01
3.ay 6,9±1,11	7,98±1,15	8,77±1,02	0,0001	
6.ay	6,86±0,81	7,88±0,7		0,0001
9.ay		6,87±0,71		
p	0,0001	0,0001	0,0001	

Tablo 4: Hastaların Tarama ve 3.aydaki HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

	Tarama p	3.ay p
Faz 1/Faz 2	0,019	0,001
Faz 1/Faz 3	0,023	0,001
Faz 2/Faz 3	0,986	0,008

akşam yemeğinden önce olmak üzere günde 3 kez premiks insülin lispro %25 veya premiks insülin lispro %50 tedavisine randomize edildiler .Her iki grupta 28 hasta vardı. Günde 3 defa premiks insülin lispro %25 ile 15 hasta (hastaların %53,6'sı), günde 3 kez premiks insülin lispro %50 ile 20 hasta (hastaların %71,4'ü) HbA1c<%7 hedefine ulaştı (Tablo 5).

Tablo 5: Premiks insülin lispro %25 ile premiks insülin lispro %50 ile HbA1c<%7 hedefine ulaşma

	%25 insülinlispro (n:28)		%50 insülinlispro (n:28)		
HbA1c (%)	<%7	n: 15 %53,6	n: 20 %71,4		χ^2 : 1,9
	>%7	n: 13 %46,4	n: 8 %28,6		p= 0,168
HbA1c (%)	<%6,5	n: 2 %7,1	n: 6 %21,4		χ^2 : 2,33
	>%6,5	n: 26 %92,9	n: 22 %78,6		p= 0,127

Tablo 6: Hastaların insülin tedavisi öncesi ve sonrası metabolik değerlerinin karşılaştırılması

		premiks insülin lispro %25 (n=28)	premiks insülin lispro %50 (n=28)	p
Kilo (kg)	Tedavi Öncesi	81,75±13,61	84,11±10,96	0,478
	Tedavi Sonrası	82,79±13,95	84,5±10,57	0,606
	p	0,016	0,251	
BMI (kg/m ²)	Tedavi Öncesi	31,64±5,63	33,22±6,17	0,323
	Tedavi Sonrası	32,03±5,68	33,36±6	0,398
	p	0,019	0,302	
HbA1c (%)	Tedavi Öncesi	9,95±1,34	9,44±1,18	0,135
	Tedavi Sonrası	8,54±1,2	8,24±1,25	0,365
	p	0,0001	0,0001	
Kolesterol (mg/dl)	Tedavi Öncesi	208,39±53,49	219,04±58,8	0,482
	Tedavi Sonrası	185,82±40,68	188,64±38,92	0,792
	p	0,010	0,0001	
Trigliserid (mg/dl)	Tedavi Öncesi	212,64±155,41	239,89±271,31	0,647
	Tedavi Sonrası	158,14±64,24	170,57±106,79	0,6
	p	0,043	0,046	
HDL (mg/dl)	Tedavi Öncesi	44,18±10,9	46,32±12,21	0,491
	Tedavi Sonrası	46,64±11,98	48,43±12,93	0,594
	p	0,011	0,002	
LDL (mg/dl)	Tedavi Öncesi	120,18±40,29	125,32±48,89	0,669
	Tedavi Sonrası	110,14±39,61	109,21±39,65	0,93
	p	0,099	0,012	

TARTIŞMA

Kötü glisemik kontrollü olgularda veya komplikasyonlu diabetiklerde intensif insülin tedavisinin önemi açıktır. Aynı insülin preparatı ile günde 2 veya ikiden fazla uygulama hastalar için kolaylık olmakla birlikte intensif insülin tedavisinin sağladığı metabolik kontrolü sağlaması çoğu vakada oldukça zordur. Bu nedenle çalışmamız lispro miks %25 ve %50 gibi farklı oranlardaki günde 3 kez premiks insülin tedavisinin günde 2 kez insülin tedavisinden daha etkin olduğunu ve ayrıca %50 premiks insülinin %25 premiks insülininden de daha üstün olduğunu ve dolayısı ile ayrı bir intensif insülin tedavi seçeneği olarak seçilmiş vakalarda önerebileceğini gözlemleyen bir çalışmadır.

Çalışmanın sonuçları ,daha önceki OAD rejimine günde bir doz premiks insülin lispro %25 enjeksiyonu eklenerek yapılan insülin tedavisinin, hastaların önemli bir kısmında güncel diabet tedavisi hedeflerine (%24'ü HbA1c <%7 hedefine ulaştı) ulaşmayı sağladığını açık bir şekilde ortaya koymaktadır .Bu hastalardan günde bir defa enjeksiyon şeklindeki basit tedavi rejimi ile glisemik hedeflere ulaşamayanlara ikinci doz günlük premiks insülin lispro %25 enjeksiyonunun eklenmesi hastaların çoğunun glisemik hedeflere ulaşmasını sağladı (%47,5'u

HbA1c <%7) .Üçüncü doz premiks insülin lispro %25 enjeksiyonunun eklenmesi ,başarıyla tedavi olan hasta oranını %77'e yükseltti (HbA1c <%7). Bu çalışmada hedefe ulaşılması premiks insülin lispro %25'in her enjeksiyonda hazır karışım bazal ve prandial insülin desteği sağlama özelliğine bağlanabilir .

Premiks insülin lispro %25 ve premiks insülin lispro %50'nin metabolik kontrol üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında premiks insülin lispro %50'nin daha etkin olduğu gözlemlendi .Sırasıyla hastaların %53,6 ve %71,4'ünde HbA1c <%7 hedefine ulaşıldı.

Postprandial glukoz kontrolünün HbA1c ile ölçülen tüm glisemik kontrolü, glisemik hedeflere yaklaşırlık ne kadar etkilediği gösterilmiştir. Monnier ve arkadaşlarına göre, yaklaşık %7,3 ile %8,4'ün altındaki HbA1c değerlerine yaklaşıldıkça postprandial glukoz kontrolünün katkısı, açlık glukoz düzeylerine göre daha önemli hale gelmektedir (11). Tedavi, pik postprandial glukoz düzeylerinin kontrolünü de içermiyorsa diabet tedavisindeki güncel glisemik kontrol hedeflerine ulaşmanın zor olabileceği açıktır.

Bizim çalışmamıza 112 hasta alındı, yirmi hasta çalışma dışı kaldı. Dört hasta taramadan sonra, sekiz hasta 1. fazdan sonra, dört hasta 2. fazdan sonra, dört hasta 3. fazdan sonra takipsizlik nedeniyle çalışma dışı kaldı.

Çalışma boyunca herhangi bir zamanda hipoglisemi ya da kilo alma nedeniyle çalışmadan ayrılan hasta olmadı. Tek doz premiks premiks insülin lispro %25 ile gözlenen hipoglisemi oranı düşüktü, sadece bir hastada ayda bir kez hipoglisemi ile karşılaştığı gözlemlendi. İki ve üç enjeksiyon ile benzer oranlarda hipoglisemiye rastlandı, 2. fazda bir hastada haftada bir, sekiz hastada ayda bir, 3. fazda yedi hastada ayda bir hipoglisemi yaşadıkları gözlemlendi. Glisemik hedeflere ulaşmak için gereken kısa süreli dönemin, hipoglisemi riskini arttırabilecek agresif bir insülin titrasyon rejimini gerektirdiği de göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik uygulamalarda hipoglisemiye eğilimi olan hastalarda daha az agresif bir titrasyon programı daha uygun olabilir.

Glisemik kontrol iyileştikçe insülin tedavisine kilo alımı eşlik eder. Bizim çalışmamızda da, 1. faz grubunun kilo değerleri başlangıç değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,025$). 2. fazda 6. ay kilo değerleri, tarama ve 3. aydaki kilo değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,05$, $p=0,01$). 3. fazda da 9. aydaki kilo değerleri, başlangıç ve 3. aydaki kilo değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,002$, $p=0,044$).

Hızlı etkili insülin analogu olan insülin lispro, tek enjeksiyonda hazır karışım bazal ve prandial insülin ihtiyacını sağlamak mantığıyla son yıllarda geliştirilmiş, hasta için kullanımı kolay bir insülinidir. İnsülin lispro enjeksiyon yerinde hızla monomerik formuna dissosiyasyon olur ve böylece hızlı bir absorpsiyon oranı ve kısa bir etki süresine sahiptir. Bu nedenle insülin lispro ile daha çok postprandial kan şekeri yükseklikleri hedeflenmiş olur. DECODE çalışmasının sonuçlarında belirtildiği üzere oral glukoz tolerans testi 2. saat glukoz düzeyleri, açlık kan şekeri oranla tüm ölüm nedenleri ve kardiyovasküler hastalık için daha iyi belirteçlerdir (12,13). Diabet Intervention Study sonuçlarında tokluk kan şekeri tip 2 diabetlilerde tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmasına rağmen açlık kan şekeri düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişki kurulamamıştır (14). UKPDS çalışması ile, HbA1c'deki her %1'lik düşüş ile mikrovasküler komplikasyonlarda %37, diabetle ilişkili ölümlerde %1, myokard infarktüsü gibi makrovasküler komplikasyonlarda %14 ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde de %14 saptanarak glisemik hedeflere ulaşmanın önemi gösterilmiştir.

Tip 2 diabette glisemik hedeflere günde bir, iki ya da üç doz hızlı etkili insülin analogu olan bifazik insülin aspart 70/30 ile ulaşmayı hedefleyen bir çalışma olan 1-2-3 Çalışmasında, bazal insülin ile birlikte ya da bazal insülin olmaksızın oral ajanlarla tedavide başarısız olunan tip 2 diabetik hastaların tedavisine akşam yemeğinden önce günde bir defa insülin aspart 30 eklenmesi ile hastaların %41'i, günde iki doz ile %60'ı ve günde üç defa insülin aspart 30 enjeksiyonu ile hastaların %60'ı ADA hedeflerine ($HbA1c < 7\%$) ulaşmıştır (15). Bizim çalışmamızda da sonuçlar, 1-2-3 Çalışması sonuçları ile benzer bulunmuştur. Çalışmamızda günde bir kez premiks insülin lispro %25 ile hastaların %24'ü, günde iki enjeksiyon ile %47,5'u, günde üç defa premiks insülin lispro %25 ile hastaların %77'si Amerikan Diabet Birliği'nin glisemik kontrolü sağlamak için $HbA1c < 7\%$ hedefine ulaşmıştır. Bu klinik çalışmamız, çeşitli OAD rejimleriyle yeterince kontrol altına alınmayan tip 2 diabet hastalarında günde bir defa premiks insülin lispro %25 başlanmasının glisemik hedeflere ulaşmak için etkili bir tedavi yaklaşımı olduğunu göstermiştir. Enjeksiyon sayısının günde 1'den 2'ye ve kontrol sağlanamazsa günde 2'den 3'e çıkarılması ile hastalar güvenli bir şekilde bu hedeflere ulaşmışlardır. Daha önce OAD kullanımını ile kontrol altına alınmayan hastaların çoğu, oral tedaviye premiks insülin lispro %25 eklenmesi ve etkin bir şekilde titre edilmesi ile kontrol altına alınmıştır.

Klinik uygulamada ihtiyaç duyulan prandial/bazal insülin oranlarına göre premiks insülin lispro %25+%75 insülin lispro protamin süspansiyon ve premiks insülin lispro %50+premiiks insülin lispro %50 protamin süspansiyon şeklinde iki formülasyon sunulmuştur. Daha önce muhtelif tedaviler alıp, şu an günde iki kez premiks insülin lispro %25 kullanarak hedefin üzerinde $HbA1c$ 'ye sahip olgularda günde 3 defa premiks insülin lispro %50 tedavisine geçtik ve günde 3 defa premiks insülin lispro %25 verdiğimiz hastalar ile, premiks insülin lispro %25 ve premiks insülin lispro %50'nun metabolik kontrol üzerine olan etkinliğini değerlendirmek amacıyla karşılaştırdık. Premiks insülin lispro %25 ile hastaların %53,6'sı, premiks insülin lispro %50 kullanan hastaların %71,4'ü $HbA1c < 7\%$ hedefine ulaştı. Her iki grupta sabah, öğle ve akşam postprandial 2. saat kan glukoz değerleri ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi. İnsülin lispro %50 grubundaki insülin dozu, insülin lispro %25 grubundaki insülin dozundan sırasıyla

0,77 IU/kg ve 0,71 IU/kg olmak üzere fazladır.

Sonuç olarak, bu klinik çalışma daha önceki OAD tedavisine günde bir doz premiks insülin lispro %25 eklenmesinin önemli sayıda hastada uygun bir tedavi yaklaşımı olduğunu ve OAD tedavisiyle glisemik kontrol sağlanamayan hastaların çoğunda glisemik kontrole ulaşmak için güvenle uygulanabileceğini ortaya koymaktadır. Klinik çalışmamız, rutin klinik uygulamalara kolaylıkla uygulanabilecek ve günde tek doz premiks insülin lispro %25 ile başlanıp, glisemik hedeflere ulaşana dek dozun titre edildiği ve tedavi yoğunluğunun artırıldığı bir model sağlayabilir. Diabet tedavisinin hedefi,

hastaların kolayca ve güvenli bir şekilde izleyebilecekleri yaklaşımlarla mümkün olan en iyi glisemik kontrolü sağlamaktır.

Ayrıca postprandial kan şekeri değerlerinde büyük dalgalanmaları olan hastalarda, ağır kronik hiperglisemi ve yüksek HbA1c değerlerine neden olan daha ileri insülin eksikliği olan hastalarda, 1:1 oranında prandial ve bazal insülin karışımını kendisi yapan hastalarda günde üç defa premiks insülin lispro %50 kullanılabilir. Bu çalışma, insülin lispronun tip 2 diyabetli hastaların büyük bir kısmında hedef kan glukoz düzeyine ulaştırabilen, tedaviye esneklik sağlayan etkin bir insülin olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. UKPDS Group, Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insülin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
2. American Diabetes Association .Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study *Diabetes Care* 2003;26(Suppl.1): S28-S32
3. American Diabetes Association. Standarts of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl.1):S15-S35
4. American Association of Clinical Endocrinologists .Medical guidelines fort he management of diabetes mellitus:the AACE system of intensive diabetes self-management-2002 update. *Endocr Pract* 2002;8 (Suppl.1): 40-83
5. American Colloge of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycaemic Control *Endo Prct* 2002; 8 (Suppl.1):1-11
6. American Association of Clinical Endocrinology (AACE) website. *Diabetes Guidelines*. <http://www.aace.com/clin/guidelines/diabetes-2002.pdf>.
7. Selvin E, Marinopoulos S,Berkenblit G et al. Metaanalysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus .*Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431
8. Qiano Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K. Post-challenge hyperglycaemia is associated with premature death and macrovascular complications .*Diabetologia* 2003; 46 (Suppl.1): M17-M21
9. DECODE Study Group the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria .*Arch Intern Med* 2001; 161:397-405
10. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: The Diabetes Intervention Study, 11 year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39:1577-1583
11. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26:881-885
12. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. 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* 354 (1999) 617-621.
13. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch. Int. Med.* 161(2001) 397-405.
14. Hanefeld M., Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39(1996) 1577-1583.
15. Alan J.Garber, Jack Wahlen, Timothy Wahl, Peter Bressler, Rogelio Braceras, Elsie Allen and Rajevee Jain, *Diabetes Obesity and Metabolism*, 2005:1326-1463