



Orijinal Araştırma

Bazal Bolus İnsülin Tedavisi Alan Tip 2 Diyabetiklerde İnsülin Çeşidi ve Günlük Dozların Tedavi Başarısına Etkisi*

Yuksel Asli Ozturkmen,¹ **Suna Avci**,² **Aslihan Calim**,¹ **Elif Guven Cetin**,¹ **Nazan Demir**,¹
 Emrah Erkan Mazi,¹ **Fatih Borlu**,¹ **Yuksel Altuntas**³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Geriatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı sık aralıklı insülin tedavisi almakta olan tip 2 diyabet hastalarında farklı insülin tiplerini günlük insülin doz ihtiyacı ve tedavi başarısı açısından karşılaştırmak, yüksek dozlara rağmen tedavi başarısızlığının sebeplerini irdelemektir.

Yöntem: Retrospektif olarak dizayn edilmiş olan çalışmamıza bazal bolus insülin tedavisi altındaki 198 tip 2 diyabet hastası dahil edildi. Hastalar aldıkları insülin tiplerine göre 3 gruba ayrıldı [Grup 1: Kısa ve uzun etkili analog insülin alanlar (n=83), Grup 2: Kısa ve uzun etkili regüler insülin alanlar (n=58), Grup 3: Regüler insülin + uzun etkili analog insülin alanlar (n=57)]. Hasta takip dosyalarından demografik veriler ve günlük insülin doz bilgileri kaydedildi. Bu veriler ve hedef HbA1c düzeyine ulaşma oranları gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca, glisemik hedeflere ulaşılabilen ve ulaşılabilen hastaların insülin dozları karşılaştırıldı.

Bulgular: 198 hastanın 123'ü (%62,1) kadın 65'i (%47,9) erkektir. Üç grubun yaş ortalaması sırasıyla 55,81±8,1, 58,3±8,9, 58,3±8,8 dir. HbA1c düzeyleri Grup 1 de 8,72±1,65, Grup 2 de %9,02±1,98, Grup 3 de ise %9,05±2,24 saptanmıştır. Hedef A1c değeri %7'nin altına ulaşma oranları analog tedavi grubunda %27,7, regüler tedavi grubunda %25,9, regüler+analog tedavi grubunda ise %31,6 dır (p>0,05). Üç grubun günlük bolus ve bazal insülin dozu, total ve kg başına insülin dozu ve bazal bolus oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Grup 1 ve Grup 2'de glisemik kontrol hedefine ulaşamayan hastalarda günlük total insülin dozları, Grup 3 de ise bazal insülin dozu hedefe ulaşılmalardan anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tartışma: Analog ve regüler insülinler arasında doz analizlerinde belirgin farklılık saptamadığımız çalışmamızda en önemli sonuç olarak yüksek insülin dozlarına çıkmanın glisemik kontrol için yeterli olmayabileceği ortaya konulmuştur. Bu hastalarda alta yatan neden aranmalı, düzeltilebilecek nedenler ortadan kaldırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: İnsülin; tip 2 diyabet; yüksek doz insülin.

Atif için yazım şekli: "Ozturkmen YA, Avci S, Calim A, Guven Cetin E, Demir N, Mazi EE, et al. The Effect of Type and Daily Doses of Insulin to Treatment Success in Type 2 Diabetes Patients who are Receiving Basal-bolus Insulin Therapy. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(4):416-423".

*YAZININ YAZARDAN GELEN TÜRKÇE ÇEVİRİSİDİR.

Yazışma Adresi: Yuksel Asli Ozturkmen, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sisli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 505 295 37 52 **E-posta:** yagkbln@gmail.com

Başvuru Tarihi: 09.10.2018 **Kabul Tarihi:** 19.12.2018 **Online Yayınlanma Tarihi:** 11.12.2020

©Telif hakkı 2020 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Diyabet glisemik kontrolün ötesinde multifaktöriyel risk azaltıcı stratejiler ve devamlı tıbbi bakım gerektiren kompleks kronik bir hastalıktır.^[1] 2017 yılında dünyada 451 milyon diyabetli birey mevcutken, 5 milyon insan diyabet nedeniyle hayatını kaybetmiş ve diyabetik hastalar için yaklaşık 850 milyon \$ sağlık harcaması yapılmıştır.^[2] Ülkemizde de diyabet prevalansı, Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmaları (TURDEP I ve II) ile değerlendirilmiştir. 1998-1999 yıllarında yapılan TURDEP çalışmasında I ülkemizde %7.7 olarak tespit edilen diyabet prevalansının 2010 yılında gerçekleştirilen TURDEP II çalışmasında %13.7'ye ulaştığı görülmüştür.^[3,4]

Güncel klavuzlar diyabet hastalarının mümkün olduğunca normoglisemiye yakın tutulmasının önermektedir. Bu amaca ulaşmak için bir çok tedavi seçeneği geliştirilmişse de insülin kontrolsüz seyreden tip 2 diyabette en güçlü antihiperglisemik ajan olma özelliğini sürdürmektedir. Yapılan çalışmalarda oral antidiyabetik ajanlarla yeterli kontrol sağlanamayan hastalar için oral ajanlara basal insülin eklenmesi önerilmiştir. Bu tedavi altında glisemik kontrol sağlanamaz ya da sürdürülemezse, bazal bolus intensif insülin tedavisine geçiş için kademeli olarak kısa etkili insülin eklenmelidir.^[1]

Teorik olarak, bazal bolus insülin tedavisi doz zamanlamasının daha fizyolojik olması ve uygun dozun daha kolay ayarlanabilmesi nedeniyle insülin tedavisini bireyselleştirmede en ideal tedavi yöntemidir. Ancak günlük pratiğimizde yüksek insülin dozlarına çıkılmasına rağmen hastaların çoğunda tedavi başarısızlığı olduğunu görmekteyiz. Bunun sebebi olarak çoğunlukla hastaların diyet, tedavi ve takiplerine uymamaları, araya giren enfeksiyonlar, kullanılan diğer ilaçlar, ek endokrin hastalıklar ya da insülin direnç sendromları sayılabilir. Bizim bu çalışmada amacımız bütün bu faktörlerin yanı sıra yüksek doz insüline rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamamış hastalarda seçilen insülin tipleri ile uygulanan insülin dozlarının tedavi başarısına etkisini araştırmak, analog ve regüler insülinleri tedavi başarısı ve ihtiyaç duyulan günlük insülin dozları yönünden karşılaştırmak ve günlük total insülin dozlarının hastanın yaşı, diyabet süresi, eğitim düzeyi, HbA1c düzeyleri gibi faktörlerle ilişkisini ortaya koymaktır.

Biz bu amaçla merkezimizde bazal bolus insülin tedavisi uygulanan hastaların retrospektif analizini yaptık.

Yöntem

Çalışmamızda 2007-2012 yılları arasında endokrinoloji polikliniğine ayaktan başvurarak en az 2 kere kontrole gelmiş, dahil edilme kriterlerini karşılayan 198 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

Çalışmaya dahil etme kriterleri; Tip 2 diyabet tanılı olmak, 30-70 yaş arası olmak ve en az 6 aydır tek başına ya da metforminle birlikte bazal bolus insülin tedavisi almaktı. Tip 2 diyabet dışındaki diyabet tipleri, gebelik, diyabet regülasyonunu bozan ek endokrin hastalıklara sahip olmak (hipotiroidi, hipertiroidi, feokromasitoma, cushing, akromegali vs.), pankreatotoksik ilaç ya da glukoz toleransını bozabilecek kortikosteroid vb. ilaç kullanmak, son dönem renal yetmezlik, malignite ve karaciğer yetmezlikli hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar aldıkları farklı insülin tiplerine göre 3 gruba ayrıldı [Grup 1: Kısa ve uzun etkili analog insülin alanlar (n=83), Grup 2: Kısa ve uzun etkili regüler insülin alanlar (n=58), Grup 3: Regüler insülin + uzun etkili analog insülin alanlar (n=57)].

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından son başvurularındaki bilgiler kaynak alınarak, cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, diyabet süresi, intensif tedavi alma süresi, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, son 3 HbA1c değerlerinin ortalaması, en son aldıkları insülin tipleri, günlük ve kilogram başına total, bazal, bolus insülin dozu bilgileri kaydedildi. Bu bilgiler gruplar arasında istatistiksel yöntemlerle kıyaslandı.

Diyabet tanısı için ADA 2018 kriterleri dikkate alındı. Vücut kitle indeksi vücut ağırlığı (kg) /boy (m)² formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların son üç başvurusunda saptanan HbA1C değerlerinin ortalaması alınarak kaydedildi. Tüm hastaların HbA1c düzeyleri hastanemiz laboratuvarında HPLC (High performance liquid chromatography) yöntemi ile çalışılmıştır. Hastaların son aldıkları insülin dozları ve vücut ağırlığı bilgileri kullanılarak günlük bazal insülin dozu, günlük bolus insülin dozu, günlük total insülin dozu, kilogram başına total insülin dozu, kilogram başına bazal insülin dozu, kilogram başına bolus insülin dozu, günlük bazal insülin/total insülin oranı, günlük bolus insülin/total insülin oranı değerleri hesaplanarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için İstatistik paket programı SPSS 21.0 kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanılmıştır. Niceliksel verilerin analizinde ANOVA (Tukey test) / Kruska-wallis, mann-whitney u test, bağımsız örneklem t test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanamadığında fischer test kullanıldı. İki niceliksel verinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren durumlarda Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılım göstermeyen durumlarda Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 198 hastanın 123'ü (%62,1) kadın 65'i (%47,9) erkektir. Kullandıkları insülin türüne göre; kısa ve uzun etkili analog insülin almakta olan 83 (Grup 1), kısa ve uzun etkili regüler insülin almakta olan 57 (Grup 2), kısa etkili regüler ve uzun etkili analog insülin almakta olan 58 (Grup 3) hasta mevcuttur. Grupların yaş ortalaması sırasıyla $55,81 \pm 8,1$, $58,3 \pm 8,9$, $58,3 \pm 8,8$ 'dir. Tüm gruplarda eğitim düzeyi açısından ilköğretim mezunu olma oranı belirgin yüksektir. Metformin kullanım oranları açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (grup 1: %38,6, grup 2: %34,5, grup 3: %34,6, $p: 0,220$). Her üç grup arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, BMI, diyabet süresi, intensif tedavi alma süresi, kreatinin dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 1).

HbA1c düzeyleri analog insülin grubunda $8,72 \pm 1,65$, regüler insülin grubunda $9,02 \pm 1,98$, regüler insülin + analog insülin grubunda ise $9,05 \pm 2,24$ saptanmıştır. HbA1c düzeyleri açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Hedef A1c değeri %7'nin altına ulaşma oranları analog tedavi grubunda %27,7, regüler

tedavi grubunda %25,9, regüler+analog tedavi grubunda ise %31,6 dır ($p > 0,05$) (Tablo1).

İnsülin dozları analiz edildiğinde ise üç grubun günlük bolus insülin dozu, günlük bazal insülin dozu, günlük total insülin dozu, total insülin, günlük bazal/total insülin oranı, günlük bolus/total insülin oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Günlük total insülin dozu ile yaş arasında negatif anlamlı ($p < 0,05$) korelasyon mevcuttur. Günlük total insülin dozu ile diyabet süresi, intensif tedavi alma süresi, HbA1c, BMI değeri, ağırlık arasında pozitif anlamlı korelasyon mevcuttur ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Kg başına total insülin dozu ile diyabet süresi, intensif tedavi alma süresi, ağırlık, HbA1c arasında pozitif anlamlı korelasyon mevcuttur ($p < 0,05$). Total insülin ile yaş, kreatinin, BMI değerleri arasında anlamlı korelasyon mevcut değildir ($p > 0,05$) (Tablo 3).

HbA1c %7 hedefine ulaşılan hastalarda insülin dozları her bir grup için analiz edildi. Buna göre, Grup 1 ve grup 2'de hedefe ulaşamayan hastalarda günlük bolus insülin dozu, günlük bazal insülin dozu, günlük total insülin dozu, kg başına total insülin dozu, bazal insülin (IU/kg) ve bolus insülin (IU/kg) dozu, hedefe ulaşılanlardan anlamlı olarak daha

Tablo 1. Demografik ve karakteristik özellikler

	Bazal Bolus Analog Tedavi Alanlar		Bazal Bolus Regüler Tedavi Alanlar		Bazal Bolus Mix (Analog+Regüler) İnsülin		p
	Ort.±SS/n-%		Ort.±SS/n-%		Ort.±SS/n-%		
Yaş	55.81	± 8.1	56.3	± 8.9	58.3	± 8.8	0.235
Cinsiyet							
Kadın	46	55.4%	41	70.7%	36	63.2%	0.181
Erkek	37	44.6%	17	29.3%	21	36.8%	
BMI (kg/m ²)	32.83	± 5.36	34.44	± 8.57	33.01	± 4.94	0.063
Ağırlık (Kg)	80.1	± 15.2	86.2	± 21.1	86.3	± 14.8	0.051
Eğitim							
Okur yazar değil	13	15.7%	16	27.6%	11	19.3%	>0.05
İlköğretim	52	62.7%	34	58.6%	36	63.2%	
Ortaöğretim	6	7.2%	2	3.4%	5	8.8%	
Lise	6	7.2%	6	10.3%	5	8.8%	
Üniversite	6	7.2%	0	0.0%	0	0.0%	
Diabet süresi (yıl)	11.20	± 6.66	11.71	± 7.81	13.75	± 7.41	0.112
İntensif tedavi alma süresi (yıl)	3.48	± 2.00	3.69	± 2.24	3.75	± 1.60	0.057
HbA1c	8.72	± 1.65	9.02	± 1.98	9.05	± 2.24	0.532
HbA1c							
≤7	23	27.7%	15	25.9%	18	31.6%	0.784
>7	60	72.3%	43	74.1%	39	68.4%	
Kreatinin	0.80	± 0.18	0.83	± 0.22	0.80	± 0.19	0.565

ANOVA (Tukey test) Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / Ki-kare test; BMI: Body mass index; Kg: Kilogram.

Tablo 2. Tüm gruplarda insülin dozlarının analizi

	Kısa+uzun etkili analog insülin Ort.±SS	Kısa+uzun etkili regüler insülin Ort.±SS	Bazal Bolus Mix (Analog+Regüler) insülin Ort.±SS	p
Günlük Bolus insülin dozu (IU/gün)	42.42±17.70	48.40±20.90	45.28±19.4	0.192
Günlük Bazal insülin dozu (IU/gün)	26.55±9.72	27.28±12.72	27.28±12.2	0.098
Günlük Total insülin dozu (IU/gün)	68.98±25.43	75.67±28.67	72.56±28.9	0.357
Total insülin (kg/IU/kg)	0.87±0.30	0.89±0.32	0.85±0.33	0.735
Günlük Bazal / Total insülin oranı	0.39±0.06	0.36±0.09	0.38±0.07	0.087
Günlük Bolus / Total insülin oranı	0.61±0.06	0.64±0.09	0.62±0.07	0.087
Bolus insülin IU/kg	0.54±0.22	0.57±0.21	0.53±0.22	0.576
Bazal insülin IU/kg	0.33±0.10	0.33±0.17	0.32±0.14	0.842

ANOVA, Kg: Kilogram; IU: International unit.

Tablo 3. Günlük total ve vücut ağırlığına göre insülin dozlarının yaş, diyabet süresi, intensif tedavi alma süresi, HbA1c, kreatinin, BMI ve ağırlık ile ilişkisi

	Yaş	Diabet süresi (Yıl)	İntensif tedavi alma süresi (Yıl)	HbA1c	Kreatinin	BMI	Ağırlık (Kg)
Günlük total insülin dozu (IU/gün)							
r	-0.144	0.178	0.323	0.291	0.009	0.359	0.348
p	0.042	0.012	0.000	0.000	0.899	0.000	0.000
Total insülin (kg/IU/kg)							
r	-0.092	0.162	0.299	0.270	-0.028	-0.051	-0.145
p	0.200	0.023	0.000	0.000	0.696	0.473	0.041

Pearson korelasyon

IU: International unit; Kg: Kilogram; BMI: Body mass index.

yüksekti ($p<0,05$). HbA1c ≤ 7 ve >7 olan hastalarda günlük bazal/total insülin oranı, günlük bolus/total insülin oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4, 5).

Grup 3'te ise hedefe ulaşılan ve ulaşılamayan hastalarda günlük bolus insülin dozu, günlük bazal insülin dozu, gün-

lük total insülin dozu, total insülin değeri, günlük bazal/total insülin oranı, günlük bolus/total insülin oranı, bolus insülin değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Hedefe ulaşılamayan hastalarda ulaşılanlara göre bazal insülin değeri anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 4. Kısa ve uzun etkili analog insülin grubunda HbA1c ≤ 7 ve >7 olan hastalarda insülin dozlarının karşılaştırması

Kısa+uzun etkili Analog insülin alanlar	HbA1c ≤ 7 (n=21) Ort.±SS	HbA1c >7 (n=62) Ort.±SS	p
Günlük Bolus insülin dozu (IU/gün)	31.14±8.82	46.24±18.35	0.001
Günlük Bazal insülin dozu (IU/gün)	20.33±5.88	28.66±9.89	0.000
Günlük Total insülin dozu (IU/gün)	51.48±13.08	74.90±25.93	0.000
Total insülin (kg/IU/kg)	0.68±0.14	0.93±0.31	0.000
Günlük Bazal / Total insülin oranı	0.40±0.06	0.39±0.06	0.590
Günlük Bolus / Total insülin oranı	0.60±0.06	0.61±0.06	0.590
Bolus insülin (IU/kg)	0.41±0.10	0.58±0.24	0.002
Bazal insülin (IU/kg)	0.27±0.07	0.36±0.10	0.001

Bağımsız örneklem t testi; IU: International unit; Kg: Kilogram.

Tablo 5. Regüler İnsülin+ NPH grubunda HbA1c ≤ %7 ve > %7 olan hastalarda insülin dozlarının karşılaştırması

Kısa+uzun etkili Regüler insülin alanlar (n=58)	HbA1c ≤%7 (n=12) Ort.±SS	HbA1c >%7(n=46) Ort.±SS	p
Günlük Bolus insülin dozu (IU/gün)	37.67±17.37	51.20±21.00	0.045
Günlük Bazal insülin dozu (IU/gün)	19.58±9.89	29.28±12.70	0.017
Günlük Total insülin dozu (IU/gün)	57.25±24.27	80.48±27.98	0.011
Total insülin (kg/IU/kg)	0.69±0.27	0.95±0.31	0.000
Günlük Bazal / Total insülin oranı	0.35±0.08	0.37±0.10	0.525
Günlük Bolus / Total insülin oranı	0.65±0.08	0.63±0.10	0.525
Bolus insülin (IU/kg)	0.46±0.21	0.60±0.21	0.045
Bazal insülin (IU/kg)	0.23±0.09	0.35±0.18	0.027

Bağımsız örneklem t test; IU: International unit; Kg: Kilogram; NPH: Nötral Protamin Hagedon.

Tartışma

Tip 2 diyabet yıllar içinde beta hücre hasarında progresif artış ve beta hücre kaybı ile seyreden bir hastalıktır. Toplam insülin salgılama kapasitesinde yıllar içinde azalmaya sekonder kronik ve giderek kötüleşen hiperglisemi gelişir, kronik hipergliseminin kendisi de insülin salgılanmasındaki bozulmayı ağırlaştırabilir.^[5] Hastaların çoğu hastalığın ilerleyen evrelerinde glisemik kontrolün sağlanabilmesi için insülin tedavisine gereksinim duyar. Ancak Tip 2 diyabetiklerde uzun dönemde glisemik kontrolün sağlanması ve devam ettirilmesi birçok faktörden etkilendiği için oldukça zordur. Kötü glisemik kontrolün oluşmasında hem hastaların hem de tedaviyi planlayan hekimlerin katkısı vardır.

Biz bu çalışmamızda farklı insülin tipleri ile yoğun insülin tedavisi almakta olan üç grup hastada, glisemik kontrole etki eden etmenleri ön planda insülin dozlarının analizi üzerinden değerlendirmeye çalıştık.

Çalışmamızda hastaların ortalama HbA1c oranları analog insülin, regüler insülin ve regüler+analog insülin tedavi gruplarında sırasıyla %8,72±1,65 , %9,02±1,98 , %9,05±2,24 olup glisemik kontrolün yeterli olmadığı görülmüştür.

Her üç grupta eğitim düzeyi değerlendirildiğinde ilköğretim okulu mezunlarının oranı belirgin olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla %62,7, %58,6 ve %63,2) (p>0,05). Bu konuda yapılmış olan çalışmalardan birinde eğitim düzeyi düşük, dil sorunu bulunan gruplarda uyumun daha güçlü olduğu ve kan glisemi düzeyi monitorizasyonunun daha az sıklıkta yapıldığı gösterilmiştir.^[6] Çalışma grubumuzda hedef HbA1c değerlerine ulaşamamış olmasında eğitim düzeyi düşüklüğünün de rolü olabilir.

Her üç grupta diyabet tedavi süreleri arasında anlamlı fark olmaksızın ortalama diyabet süresi 12,2±7,29 yıl bulunmuştur. Buna karşın intensif insülin tedavisi alma süresi ortalama 3.54±1,93 yıldır. M. Khatib ve arkadaşlarının^[7] kötü glisemik kontrolü etkileyen faktörler üzerine yaptıkları bir çalışmada 7 yılın üzerinde diyabet süresinin kötü glisemik kontrolle ilişkili olduğu saptanmıştır. Öte yandan insülin tedavisine erken dönemlerde başlamak beta hücre rezervinin korunması açısından önemlidir. Yapılan birçok çalışmada erken dönemde yoğun insülin tedavisi sayesinde endojen insülin sekresyonunun ve insülin sensitivitesinin düzeldiği gözlenmiştir.^[8,9] Bu bilgiler ışığında çalışma grubumuzda uzun diyabet süresinin ve

Tablo 6. Regüler İnsülin+ uzun etkili analog grubunda HbA1c ≤ %7 ve > %7 olan hastalarda insülin dozlarının karşılaştırması

Regüler İnsülin+ uzun etkili analog insülin alanlar (n=57)	HbA1c ≤%7 (n=13) Ort.±SS	HbA1c >%7(n=44) Ort.±SS	p
Günlük Bolus insülin dozu (IU/gün)	44.85±25.47	45.41±17.71	0.928
Günlük Bazal insülin dozu (IU/gün)	22.46±8.30	28.70±12.92	0.107
Günlük Total insülin dozu (IU/gün)	67.31±32.86	74.11±27.97	0.462
Total insülin (kg/IU/kg)	0.75±0.30	0.87±0.33	0.235
Günlük Bazal / Total insülin oranı	0.36±0.08	0.39±0.07	0.143
Günlük Bolus / Total insülin oranı	0.64±0.08	0.61±0.07	0.143
Bolus insülin (IU/kg)	0.50±0.25	0.54±0.21	0.595
Bazal insülin (IU/kg)	0.25±0.07	0.34±0.15	0.047

Bağımsız örneklem t test; IU: International unit; Kg: Kilogram.

insülin tedavisine geç başlanmış olmasının kötü glisemik kontrolde katkısı olduğu düşünülebilir.

Güncel klavuzlarda tip 2 diyabetiklerde hedef HbA1c değeri ≤ 7 olarak belirtilmiş ancak ciddi hipoglisemi öyküsü olan, yaşam beklentisi sınırlı olan, ileri düzeyde mikro ve makrovasküler komplikasyonları olan, komorbid durumları olan ve uzun süredir diyabetik olup diyabet eğitimi, uygun kan şekeri izlemi ve insülin dahil olmak üzere birden çok hipoglisemik ajanın etkin dozlarda kullanımına rağmen hedefe ulaşamayan kişiler için daha az sıkı hedef değerler önerilmiştir. Çalışmamızda HbA1c değeri ≤ 7 ulaşılan hasta oran tüm hastalarda %28'dir. Çalışmamıza alınan üç grup ayrı ayrı incelendiğinde ise hedef değerlerine ulaşma oranı analog insülinler ile %27,7, insan insülinleri ile %25,9 ve kombine tedavi grubunda ise %31,6'dır. Bu açıdan her üç grup arasında istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır.

Giugliano ve arkadaşlarının^[10] yaptıkları derlemede, insülin analogları ile farklı tedavi rejimlerinin (bazal, prandial, bifazik, bazal-bolus) uygulandığı hasta gruplarının dahil edildiği 53 randomize kontrollü çalışmanın çeşitli HbA1c hedeflerine ulaşma oranları değerlendirilmiştir. Bunlardan bazal bolus yoğun insülin tedavisi uygulanan hastaların değerlendirildiği 8 çalışmanın analizinde HbA1c $< 6,5$ ulaşma oranı %27,8, < 7 %52,3, $< 7,5$ %75, < 8 %87 olarak saptanmıştır. Fonseca ve ark.^[11] yaptığı çalışmada regüler insülin+ NPH ile regüler insülin+insulin glargine karşılaştırılmış, HbA1c % 7'nin altına ulaşma oranları bizim çalışmamızla benzer olarak regüler insülin + glargine ile %34,2, regüler+NPH ile % 24,4 saptanmıştır.

Yoğun tedavi altındaki diyabetiklerde hedefe ulaşma oranlarının düşük olmasına etki eden etmenler arasında hastaların farmakolojik tedavi altındayken non farmakolojik tedavilerin uygulanmasını göz ardı etmesi ve tedaviye uyumdaki güçlükler kadar, tedavinin planlanmasındaki hatalar da yer alır. Özellikle bazal bolus insülin tedavisi planlanırken hastaya öncelikle, diyabet eğitim hemşireleri ve diyetisyen eşliğinde subkutan insülin uygulama teknikleri, doz zamanları, öğün zamanları, hipoglisemi riskleri konusunda yeterli eğitim verilmelidir. Kliniğimizde yatırılan ya da polikliniğimize başvuran insülin tedavisi altındaki hastalara diyabet eğitimi verilmektedir. Ancak çalışmamızın retrospektif olması ve çalışmaya alınan hastaların dosyalarında yeterli bilgi bulunmaması nedeniyle diyabet eğitimi alma durumları, diyet/egzersiz uyum durumları ve hipoglisemi sıklığı değerlendirilememiştir. İnsülin tedavinin doğru planlanmasının önemli bir unsuru da hastalara önerilen günlük ve kg başına total insülin dozlarının doğru hesaplanması, bazal/bolus oranının fizyolojik salınımına benzer planlanması ve zaman içinde doğru titre edilmesidir.

Üç grubun insülin dozları değerlendirildiğinde insülin çeşidinin günlük insülin dozları açısından farklılık göstermediğini saptadık (Tablo 2). Fonseca ve ark.^[11] yaptıkları çalışmada regüler insülin + NPH ile regüler insülin+insulin glargine alan 100 hasta değerlendirilmiş, HbA1c < 7 ulaşma oranı ve insülin dozları iki grupta benzer saptanmıştır (Glargine grubunda bazal doz $36,4 \pm 26,5$ IU/gün, bolus $37,1 \pm 28,4$ IU/gün, total doz $73,5$ IU/gün, NPH grubunda ise bazal $30,2 \pm 22,8$ IU/gün bolus: $34,0 \pm 24$ IU/gün, total: $64,1$ IU/gün). Meyer ve arkadaşlarının^[12] 180 yatan hastadan glulisin+glargine insülin kullananlar ile human regüler + glargine insülin kullananları karşılaştırdıkları çalışmada grupların A1c değerleri sırasıyla $7,7 \pm 1,8$ ve $7,7 \pm 1,7$ olup günlük total ve bolus insülin dozları benzer bulunmuştur (günlük total insülin 69 ± 33 vs. 71 ± 45 IU/gün, bolus insülin 36 ± 18 vs. 38 ± 24 IU/gün). Yokayama ve arkadaşlarının^[13] çalışmasında kısa etkili analog insülin yanına bazal insülin olarak bir gruba glargin diğerine NPH insülin eklenmiş ve insülin dozları karşılaştırılmış. Glargine grubunda günlük insülin dozu 42 ± 18 IU ortalama bazal insülin %48 NPH grubunda ise total doz 38 ± 16 bazal insülin oranı %28 saptanmıştır. Cai ve arkadaşlarının^[14] yaptıkları çalışmada hedef açlık glukoz değerlerine ulaşılan hasta grubunda bazal/total insülin oranı %23 bulunmuştur. Kullanılan total insülin dozları ise batılı çalışmalara oranla oldukça düşüktür (38 IU/gün, $0,58$ IU/kg). Diğer uzak doğu kökenli çalışmalarda da total doz $0,31$ IU/kg- $0,62$ IU/kg arası değişmektedir.^[15, 16] Bizim çalışmamızda HbA1c %7'nin altına ulaşılan hastalarda kullanılan insülin dozları analog insülin kulanılan grupta $0,68 \pm 0,14$ IU, regüler insülin grubunda $0,69 \pm 0,27$ IU ve regüler +uzun etkili analog grubunda ise $0,75 \pm 0,31$ IU saptanmıştır. Bu dozlar daha çok batılı çalışmalarla uyum göstermektedir. Diyabet patogenezinde ırksal ve etnik faktörlerin etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Latinlerde insülin direnci daha sık gözlenirken uzak doğu da beta hücre fonksiyon bozukluğu daha fazladır.^[17]

Pek çok çalışmada sık aralıklı insülin regiminde bazal bolus oranının fizyolojik salınımına en yakın oran olan %50-50 olması gerektiği savunulmaktadır.^[18, 19] Bergenstal ve arkadaşlarının çalışmada bu oran $\sim 49/51$, Rosenstock ve arkadaşlarının çalışmasında Bazal/bolus oranı %48/52, Focena ve ark. çalışmasında %50/50'dir.^[11, 20, 21] Bizim çalışmamızda ise HbA1c %7 altındaki hastalarda bazal/bolus oranı yaklaşık 40/60 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda ortaya çıkan diğer bir bulgu ise hedef HbA1c değerine ulaşamayan hastalarda, hedefe ulaşamamış hastalara göre total insülin dozunun anlamlı olarak yüksek olmasıdır. Ayrıca yüksek günlük insülin dozlarının genç yaş, uzun intensif tedavi alma süresi, yüksek HbA1c, yüksek BMI değeri, yüksek vücut ağırlığı ile ilişkisi

olduğu saptanmıştır. Cai ve arkadaşlarının çalışmasında da yüksek doz günlük total insülin alan grupta diyabet süresi, BMI, açlık ve postprandiyal kan şekeri düzeyleri ve HBA1c değeri daha yüksek bulunmuştur. Cai ve arkadaşları^[14] bu durumu kötü glisemik kontrollü hastalarda insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu nedeniyle daha yüksek insüline ihtiyaç duyulmuş olması şeklinde yorumlamışlardır. Ancak yüksek dozlara çıkıldığı halde glisemik kontrolün neden sağlanamadığı konusuna değinmemişlerdir.

UKPDS çalışması gibi birçok büyük çalışmada Tip 2 diyabet tedavisi altındaki hastalarda beta hücre disfonksiyonu ve insülin direnci daha yüksek eksojen insülin ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur.^[22] İnsülin direnci terimi 1922 yılında insülinin keşfinden bu yana kullanılmakla birlikte 1930'lu yıllarda çok yüksek doz insülin ihtiyacı olduğu gözlenen hastalarda yapılan çalışmalarda daha net ortaya konmuştur.^[23]

İnsülin direncini ölçmek için kullanılan pek çok metod bulunmaktadır, ancak daha basit bir şekilde total günlük insülin dozu da bu konuda fikir verebilir. Pratik bir yaklaşım olarak <1 IU/kg/gün insülin gereksinimi insülin duyarlılığının normal olduğunu gösterir. Günlük 2 IU/kg üzerinde insülin ihtiyacı ise ciddi insülin resistansı varlığını gösterir. 200 IU/gün üzeri dozlarda ise insülin tedavisine cevap oldukça azalır.^[24] Günlük 3 IU/kg üzeri doz ihtiyacı ise ekstrem insülin direnci olarak adlandırılır ki bu sendromik bir tablodur ve hastaların çoğu non obez sıklıkla BMI <25 kg/m²'dir.^[25]

Yüksek doz insülin ihtiyacının nedenleri; ciddi insülin resistans sendromları (Tip A, B, C) ilaçlar, diğer endokrin diyabet nedenleri, insülin tedavisine ve non farmakolojik tedavilere uyumsuzluk, sekonder kazanç gibi faktisioz nedenler, gebelik, eşlik eden ciddi hastalıklar, genetik (örn. ailesel lipodistrofi sendromları), hipersensivite, HIV (HIV ilişkili lipodistrofi), gustatuar (aşırı yemek yeme ile seyreden yeme bozuklukları), nadiren artmış insülin klirensi, bozulmuş insülin absorpsiyonu yada idiyopatik nedenlerdir.^[26] Epidemik hale gelen obesite günümüzde artmış insülin ihtiyacının en sık nedenidir. Bir kerede çok yüksek miktarda insülinin subkutan dokuya enjeksiyonunun insülinin emilimini geciktirdiği veya bozduğu, bununda insülin ihtiyacını daha da artırarak kısır döngüye neden olduğu düşünülmektedir. Bu hipotezin doğruluğu Binder ve arkadaşlarının^[27] ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında ise dolaylı olarak ortaya konmuştur. Dandona ve arkadaşları^[28] yaptıkları çalışmada yüksek doz (120-300 IU/gün) insülin gereksinimi olan 6 hastaya düşük doz (50-60 IU/gün) insülin infüzyonu uygulamışlar ve glukoz hemostazının sağlandığını göstermişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak da bazı hastalarda yüksek doz insülin gereksiniminin insülin direnci kadar,

enjeksiyon yerindeki subkutan dokudan insülin emilimindeki olası bozukluklardan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Bir çalışmada yüksek doz insülin ihtiyacı olan hastaların insülin preparatları daha konsantre insülin preparatı (U-500 insülin) ile değiştirildiğinde günlük insülin doz ihtiyacının azaldığı gözlenmiştir.^[24]

Çalışmamızda hasta grubumuza ek endokrin hastalığı olan ve glisemik kontrolü bozabilen ilaç kullanımı olanlar dahil edilmemiştir. Dolayısıyla bizim hasta grubumuz değerlendirildiğinde, yüksek dozlara çıkıldığı halde glisemik kontrolün sağlanamamasının nedenleri olarak insülin tedavisine ve non farmakolojik tedavilere uyumsuzluk, sekonder kazanç gibi faktisioz nedenler, insülin direnç sendromları ve absorpsiyon kusurlarıyla ilgili hipotezler ön plana çıkmaktadır. Bu noktada tekrar vurgulanması gereken en önemli konu hastaların insülin tedavisine uyumunu sağlayacak yeterli eğitimin verilmesi, bu konuda gerekli bilincin oluşturulmasıdır. Bunlara rağmen tedaviye uyumda sıkıntı yaşayan hastalar için ise daha az enjeksiyon içeren rejimler önerilmelidir. Absorpsiyonda yetersizlik ile ilgili hipotezler de göz önüne alınacak olursa yüksek volümde enjeksiyonları vücudun iki farklı bölgesine bölünmüş olarak uygulanması, ya da total bazal dozun sabah ve akşam dozlarına bölünmesi faydalı olabilir.

Sonuç olarak; glisemik kontrolün sağlanmasında en etkili yöntem olduğu yapılan çalışmalarda defalarca gösterilmiş olan insülin tedavisi, doğru hastaya ve doğru şekilde uygulanmadığı takdirde başarısız olunabilir. Bu çalışmada insülin tedavisi planlarken günlük total doz miktarını ve doz dağılımını doğru ayarlanmasının, olabildiğince erken insülin tedavisine başlanmasının önemi vurgulanmaya çalışılmıştır. Seçilen insülin türüne göre doz analizlerinde belirgin farklılık saptamadığımız çalışmamızda en önemli sonuç olarak yüksek insülin dozlarına çıkmamanın glisemiyi düzeltmek için yeterli olmayabileceği ortaya konulmuştur. Bu nedenle yüksek dozlara çıkıldığı halde başarılı olunamayan hastalarda altta yatan neden aranmalı, düzeltilebilecek nedenler ortadan kaldırılmalı, absorpsiyon kusurlarında göz önüne alınarak doz artırımı yapılmaksızın enjeksiyon sayısında ve zamanlamasında farklı stratejiler denenmelidir.

Açıklamalar

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 23/10/2018 ve No: 2149).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – Y.A.; Tasarım – Y.A.O.; Denetleme – Y.A.; Materyal – S.A.; Veri toplama ve/veya işleme – E.G.C., E.E.M.; Analiz ve/veya yorumlama – A.C.; Kaynak taraması – N.D.; Yazan – Y.A.O.; Kritik revizyon – F.B.

Kaynaklar

- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S13–27.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271–81.
- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TUR-DEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551–6.
- The TURDEP Group. TURDEP2 STUDY 2010 Available at: http://www.itf.istanbul.edu.tr/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf. Accessed Mar 3, 2013.
- Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753–60.
- van den Arend IJ, Stolk RP, Rutten GE, Schrijvers GJ. Education integrated into structured general practice care for Type 2 diabetic patients results in sustained improvement of disease knowledge and self-care. *Diabet Med* 2000;17:190–7.
- Khattab M, Khader YS, Al-Khawaldeh A, Ajlouni K. Factors associated with poor glycemic control among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2010;24:84–9.
- Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1028–32.
- Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004;27:2597–602.
- Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. *J Diabetes Complications* 2011;25:275–81.
- Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *Am J Med Sci* 2004;328:274–80.
- Meyer C, Boron A, Plummer E, Voltchenok M, Vedda R. Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study. *Diabetes Care* 2010;33:2496–501.
- Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;73:35–40.
- Cai X, Han X, Luo Y, Ji L. Analysis of insulin doses of Chinese type 2 diabetic patients with intensive insulin treatment. *PLoS One* 2012;7:e38962.
- Tamaki M, Shimizu T, Kanazawa A, Fujitani Y, Watada H, Kawamori R, et al. Effects of changes in basal/total daily insulin ratio in type 2 diabetes patients on intensive insulin therapy including insulin glargine (JUN-LAN Study 6). *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:e1–3.
- Masuda H, Sakamoto M, Irie J, Kitaoka A, Shiono K, Inoue G, et al. Comparison of twice-daily injections of biphasic insulin lispro and basal-bolus therapy: glycaemic control and quality-of-life of insulin-naïve type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1261–5.
- Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris L, Wahl PW, et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5-Year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes Care* 1995;18:747–53.
- Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1666–71.
- Pearson J, Powers MA. Systematically initiating insulin: the staged diabetes management approach. *Diabetes Educ* 2006;32:19S–28S.
- Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, Wynne A, Vlahjic A, Hollander P, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008;31:1305–10.
- Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 2008;31:20–5.
- 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;352:837–53.
- MacBryde CM. Insulin resistance in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1933;52:932–44.
- Lane WS, Cochran EK, Jackson JA, Scism-Bacon JL, Corey IB, Hirsch IB, et al. High-dose insulin therapy: is it time for U-500 insulin? *Endocr Pract* 2009;15:71–9.
- Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:1240–4.
- Ovalle F. Clinical approach to the patient with diabetes mellitus and very high insulin requirements. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:231–42.
- Binder C. Absorption of injected insulin. A clinical-pharmacological study. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1969;27 Suppl 2:1–84.
- Dandona P, Foster M, Healey F, Greenbury E, Beckett AG. Low-dose insulin infusions in diabetic patients with high insulin requirements. *Lancet* 1978;2:283–5.