



# **İnsulin –Oral Antihiperglisemik Kombinasyonu**

**Dr.Kubilay Karşıdağ  
İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi**

Mantığı

Yararı?

Kime?

Nasıl?

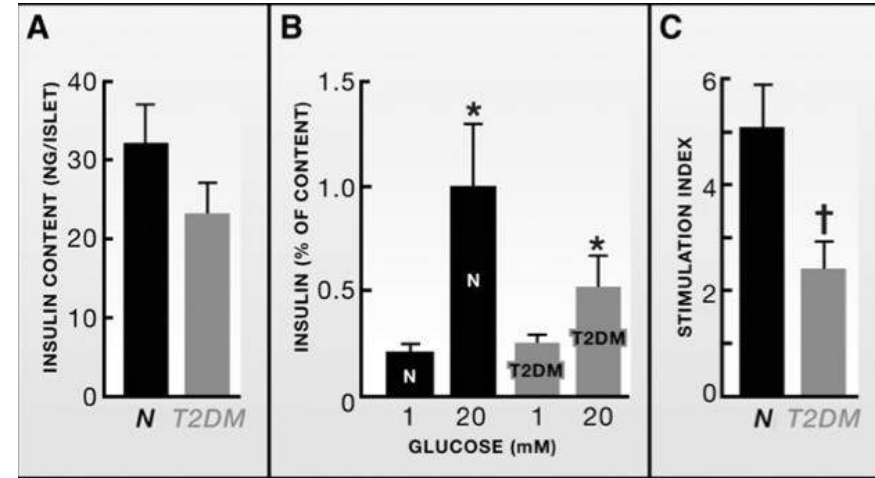
Mantığı ?

# Tip 2 Diyabette Fizyopatoloji - 1

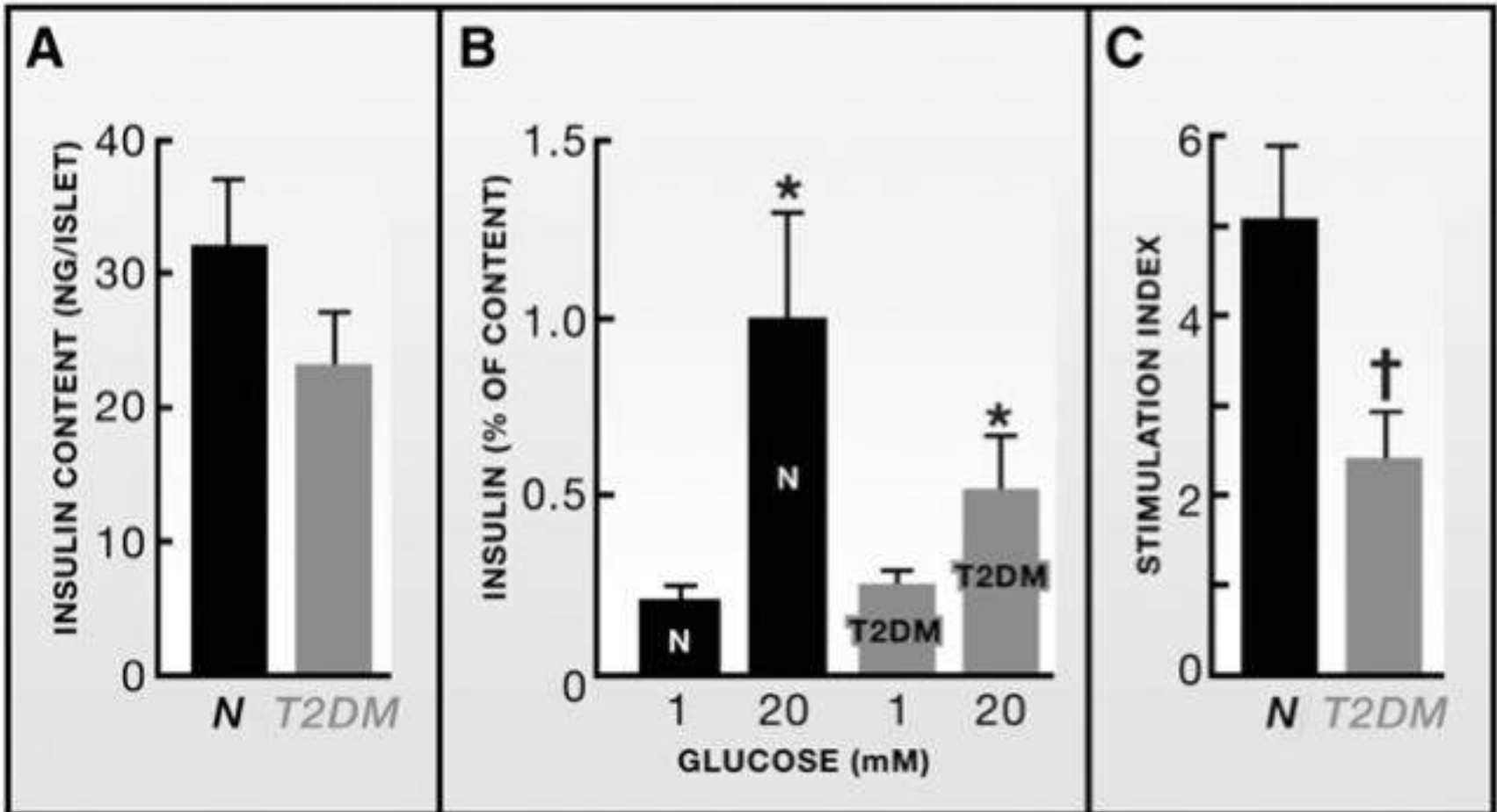
- **İnsülin Direnci (Başlatıcı) :**  
Genetik+Edinsel (kilo artışı, hareketsizlik)
- **Beta Hücre Disfonksiyonu (Hızlandırıcı):**  
Genetik + Edinsel

# Hipergliseminin Belirlenmesinde Beta Hücre Rezervi Tek Etken Değildir

- Beta hücrelerinin % 40'ının etkin çalışması glukoz metabolizmasının kontrolü için yeterlidir
- Hiperglisemiye belirleyen beta hücre sayısından çok, beta hücre **fonksiyonu**dur



# Pankreas İnsulin Rezervi ve İnsulin Sekresyonu Arasındaki İlişki



# No Decrease of the $\beta$ -Cell Mass in Type 2 Diabetic Patients

Yves Guiot, Christine Sempoux, Pierre Moulin, and Jacques Rahier

DIABETES, VOL. 50, SUPPLEMENT 1, FEBRUARY 2001

38 Tip 2 diyabetik, 28 normoglisemik hasta otopsi verileri

Toplam diyabetik ve nondiyabetikler arasında anlamlı beta hücre kitle farkı yok

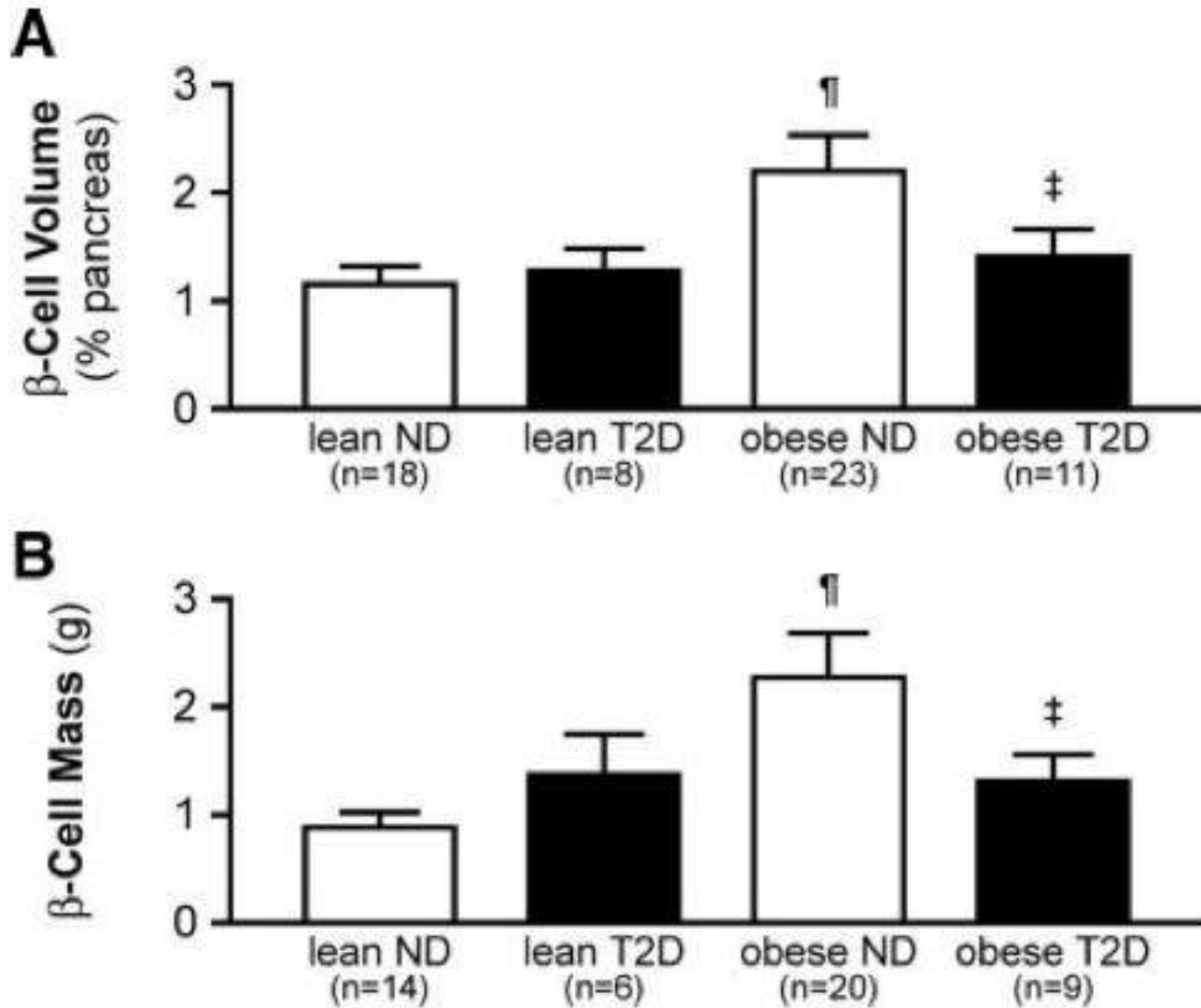
İnsulin kullanması gerekenlerde toplam beta hücre kitlesi düşük

Tip 2 diyabetiklerin % 82' si beta hücre rezervini koruyor

Tip 2 diyabetiklerde toplam kitleden daha çok fonksiyon yetersizliği ön planda

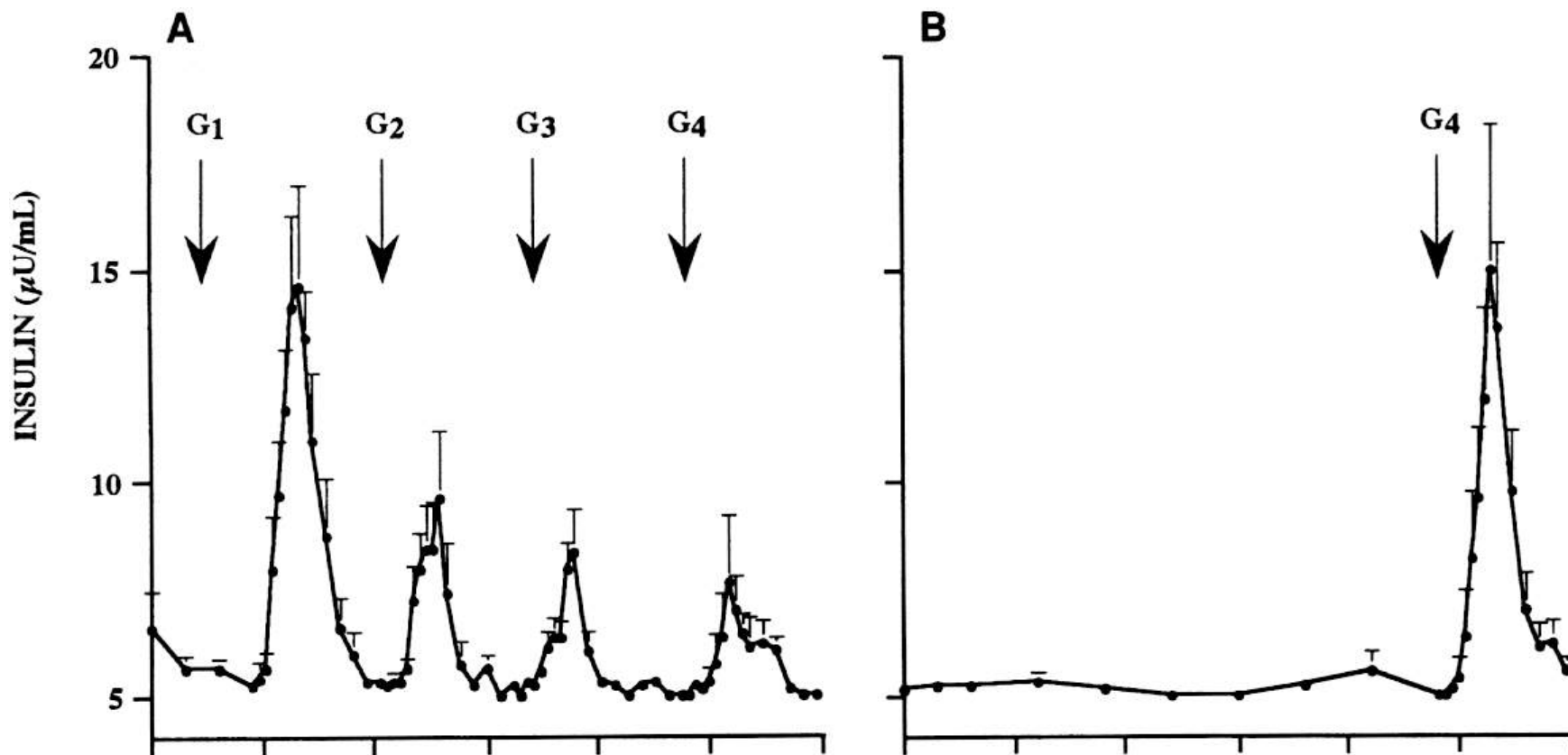
---

# Otopsi Serilerinde Beta Hücre Kitlesi

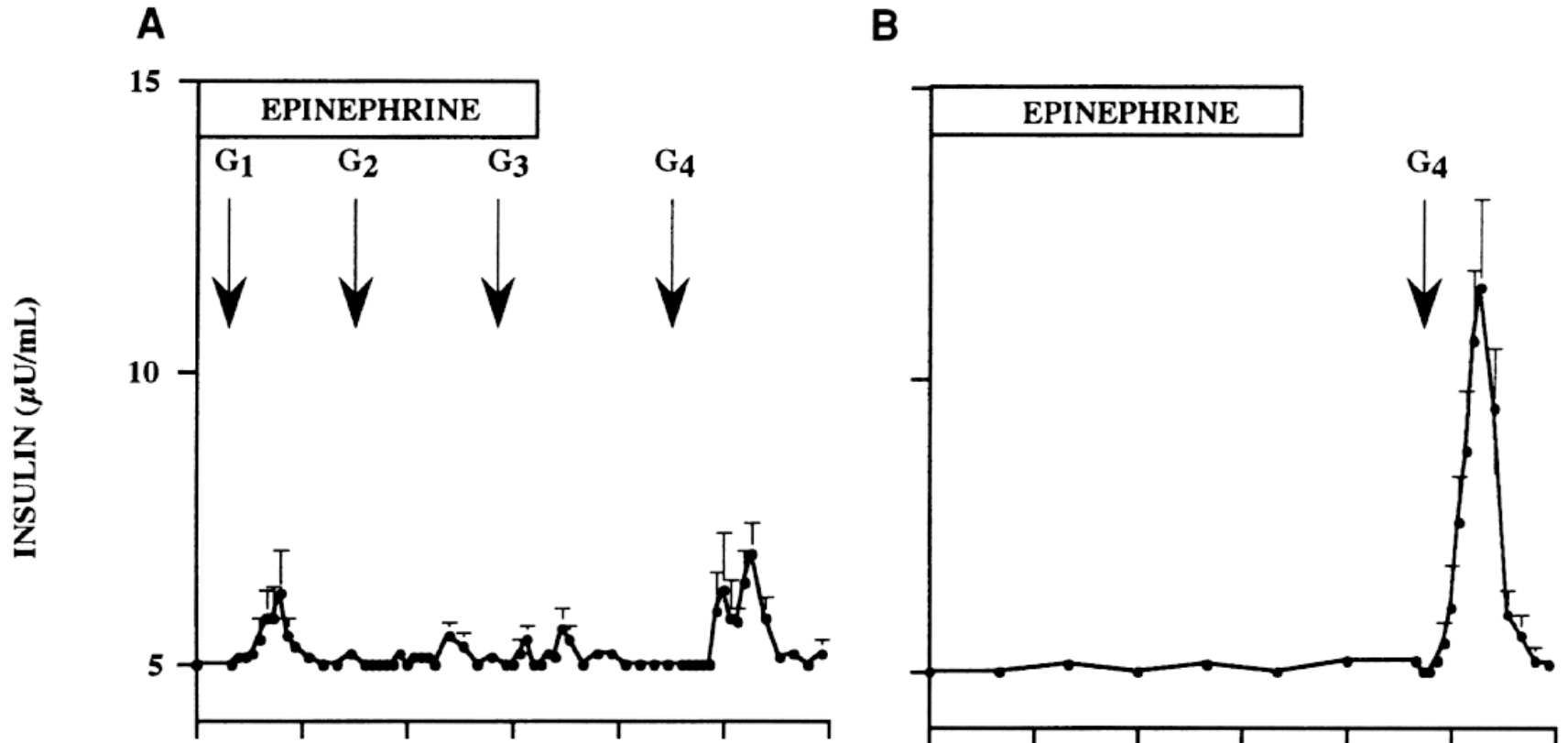




# HIT-T15 Hücrelerinin Ardışık Glukoz Verilmesine İnsulin Yanıtları



# HIT-T15 Hücrelerinin Epinefrin Varlığında Ardışık Glukoz Verilmesine Yanıtları



# Pankreas Beta Hücre Kitle ve/veya Fonksiyonunda Azalmaya Neden Olan Mekanizmalar

- Glukoz Toksisitesi
- Lipotoksisite
- Oksidatif Stress
- Endoplazmik Retikulum Stress
- İnkretin Regülasyonunda Bozulma
- Adacık Amiloid İnfiltrasyonu
- Adacık İnflamasyonu
- Genetik Nedenlerle Beta Hücre Üretiminde Azalma ve/veya erken yaşlanma
- Apoptoz

# Pankreas Beta Hücre Kitle ve/veya Fonksiyonunda Azalmaya Neden Olan Mekanizmalar

- Glukoz Toksisitesi (Hiperglisemiye izin vermemek)
- Lipotoksisite (Hipertrigliseridemiye izin vermemek)
- Oksidatif Stress (Glisemik varyabiliteyi engellemek)
- Endoplazmik Retikulum Stress (MF, DPP-IV, TUDCA, ??)
- İnkretin Regülasyonunda Bozulma (GLP-1 bazlı tedaviler)
- Adacık Amiloid İnfiltrasyonu (Gereksiz sekresyonu engellemek, erken insulin)
- Adacık İnflamasyonu
- Genetik Nedenlerle Beta Hücre Üretiminde Azalma ve/veya erken yaşlanma
- Apoptoz (İyi glisemik regülasyon, DPP-IV?, MF)

# Gerekçe

- Yetersiz beta hücre kitlesine insulin ile destek
- Geri kalan beta hücre kitlesini etkin kullanmak:
  - Temeldeki fizyopatolojik defekte yönelik tedavi
  - Fonksiyon bozukluğuna yolaçan mekanizmayı engellemek, geriletmek

Yararı ?

# Yararı

- Farklı fizyopatolojik temele yönelik ilaçları daha az dozda kombine ederek kullanıp;
  - Daha az yan etki (hipoglisemi, kilo alımı)
  - Daha düşük dozlarda kullanmak

Kime?



# Kime?

- Beta hücre rezervinin,
  - Tek başına OAD kullanmak için yetersiz,
  - Sık aralıklı insulin kullanmak için fazla olduğu hastalarda

# Tip 2 Diyabet Tedavisinde C-Peptid Düzeyine Bakmamak Hata mıdır?

- Postprandiyal C-peptid düzeyleri insulin tedavisi için en iyi göstergedir

*Endocrine Journal* 2011, **58** (4), 315-322

- Bazal beta hücre rezervi, insulin tedavisinde başarı göstergesidir

*Endocrine Journal* 2013, **60** (4), 517-523

- Tanı esnasındaki c-peptid düzeyi prognoz ve tedavi seçiminin göstergesidir

*Diabet. Med.* 32, 85–89 (2015)

- Sabah tokluk c peptid düzeyi SAIT'e geçişin en yararlı göstergesidir

*J of Diab Invest* 4(6): 618-625, 2013

- Postprandiyal CPGR, beta hcre rezervinin ve tip 2 diyabette tedavi seçiminin göstergesidir

*J Diabetes Invest* 2014; 5: 517–524

Nasıl?

# Protokoller

1. Bazal İnsulin + Metformin
2. Bazal İnsulin + DPP-IV İnhibitörü
3. Bazal İnsulin + Metformin + DPP-IV İnhibitörü
4. Bazal İnsulin + Metformin + Sulfonilüre
5. Bazal İnsulin + DPP-IV İnhibitörü
6. Bazal İnsulin + Metformin + Kısa Etkili Sekretagog
7. Karışım İnsulin + Metformin
8. Karışım İnsulin + Metformin + DPP-IV İnhibitörü
9. SAIT + Metformin

[Intervention Review]

# **Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus**

Alex N Goudswaard<sup>1</sup>, Niall J Furlong<sup>2</sup>, Gerlof D Valk<sup>3</sup>, Ronald P Stolk<sup>4</sup>, Guy EHM Rutten<sup>5</sup>

- 20 RKÇ (ortalama 10 ay)
- 1811 hasta
- 59.8 yaş
- Diyabet süresi 9.6 yıl

[Intervention Review]

# **Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus**

Alex N Goudswaard<sup>1</sup>, Niall J Furlong<sup>2</sup>, Gerlof D Valk<sup>3</sup>, Ronald P Stolk<sup>4</sup>, Guy EHM Rutten<sup>5</sup>

Diyabetle ilişkili mortalite, morbidite veya total mortalite değerlendirilmemiş

Gece tek doz NPH

Sabah tek doz yerine günde 2 kez bazal veya mixt daha iyi

Gece 1 kez bazal, günde 2 kez veya MSCII'ye göre daha iyi

[Intervention Review]

## **Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus**

Alex N Goudswaard<sup>1</sup>, Niall J Furlong<sup>2</sup>, Gerlof D Valk<sup>3</sup>, Ronald P Stolk<sup>4</sup>, Guy EHM Rutten<sup>5</sup>

- Toplam insulin dozu % 43 azalmış
- Hipoglisemi sıklığı açısından belirgin fark yok
- Yaşam kalitesi açısından anlamlı fark yok
- Özellikle MF kullananlarda kilo artışı daha az.

## **Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus**

Alex N Goudswaard<sup>1</sup>, Niall J Furlong<sup>2</sup>, Gerlof D Valk<sup>3</sup>, Ronald P Stolk<sup>4</sup>, Guy EHM Rutten<sup>5</sup>

- MF'li insulin-OHA kombinasyonu SU+MF tedavisiyle yer deęişebilir mi?
- İnsulin-OHA kombinasyonuna geçmek için belirgin bir insulin dozu var mıdır?
- Hastanın bazal özellikleri, tedavi başarısını önceden bize söyleyebilir mi?
- Oral ve uzun etkili insulin analoglarıyla (glargine, detemir) NPH arasında bir fark var mı?
- Hangi insulin şeması tercih edilmeli? Yaşam kalitesi nasıl etkilenir?



# Yayınlanmış Review ve Meta-Analizler

Review	Karşılaştırma	Çalışma Sayısı / Hasta	Sonuçlar	
			HbA1c	Hipoglisemi
Lee 2009	Tip 2 – glargine+oral vs. NPH+oral (<65 ve >65 yaşında)	4 çalışma	Genç hastalarda HbA1c düşüklükleri benzer, daha yaşlı grupta glargin daha etkin	Glarginle noktürnal hipoglisemi daha az (p<0.01)
Duckworth 2007	Tip 2 – glargin vs. NPH (mono veya OAD ile birlikte)	6 çalışma	Glargin ve NPH’ da benzer azalmalar	Glarginle noktürnal hipo daha az
Home 2010	Tip 2 glargin+oral vs. NPH+oral	5 çalışma 2711 hasta	Glarginde -% 1.12, NPH’da -%1.03 azalma bildirilmiş, farklılık belirtilmemiş.	Glargin vs NPH ağır noktürnal hipo riski : OR=0.52; p=0.0498

# **Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes**

---

HANS U. JANKA, MD<sup>1</sup>  
GERD PLEWE, MD<sup>1</sup>  
MATTHEW C. RIDDLE, MD<sup>2</sup>

CHRISTINE KLIEBE-FRISCH, PHD<sup>3</sup>  
MATTHIAS A. SCHWEITZER, MD<sup>3</sup>  
HANNELE YKI-JÄRVINEN, MD<sup>4</sup>

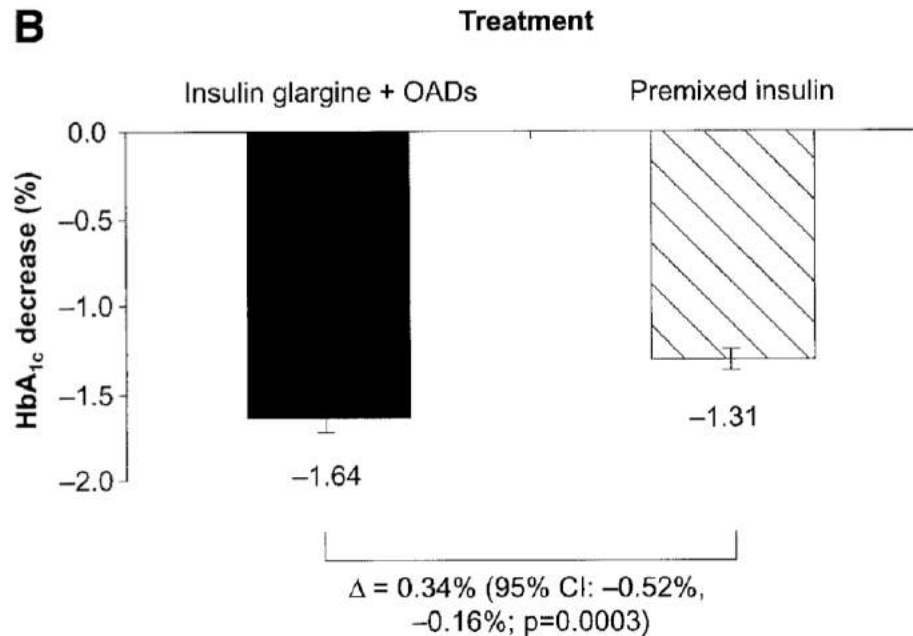
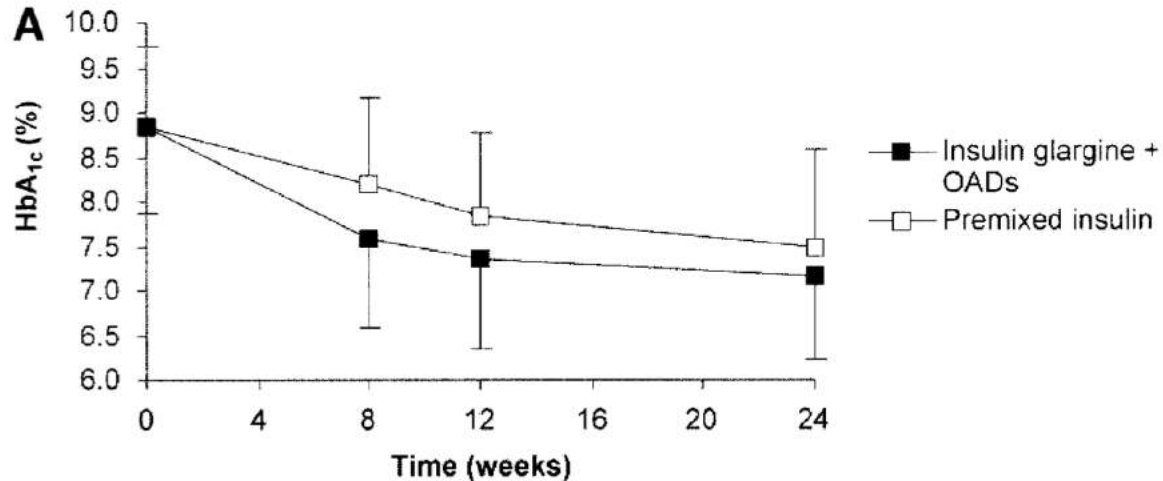
Diabetes Care 28:254–259, 2005

---

# Hastaların Genel Özellikleri

Hasta Özellikleri	Glargin+MF+Glimepid	Premix insulin
n	177	187
Yaş (yıl)	60.9	60.4±9
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29.5±3.6	29.6±3.6
Diyabet süresi (yıl)	9.9±7.3	9.9±6.4
OAD Kullanım Süresi (yıl)	7.0±5	7.35±5.5
C-peptid (ng/ml)	3.5±2	3.5±2.1
HbA1c (%)	8.85±0.9	9.6±2.1

# Glukoregülasýona Etkisi



# Diğer Sonuçlar

Hipoglisemi Özelliği	Glargin+MF+Glimp.	Premiks İnsulin	p
Tüm	4.07	9.87	<0.0001
Semptomatik	2.62	5.73	0.0009
Noktürnal	0.51	1.04	0.045
Ağır	0.00	0.05	0.07
Kilo Artışı (kg)	1.4±3.4	2.1±4.2	0.085
Günlük İnsulin Dozu	28.2 IU/gün	64.5 IU/gün	

original article

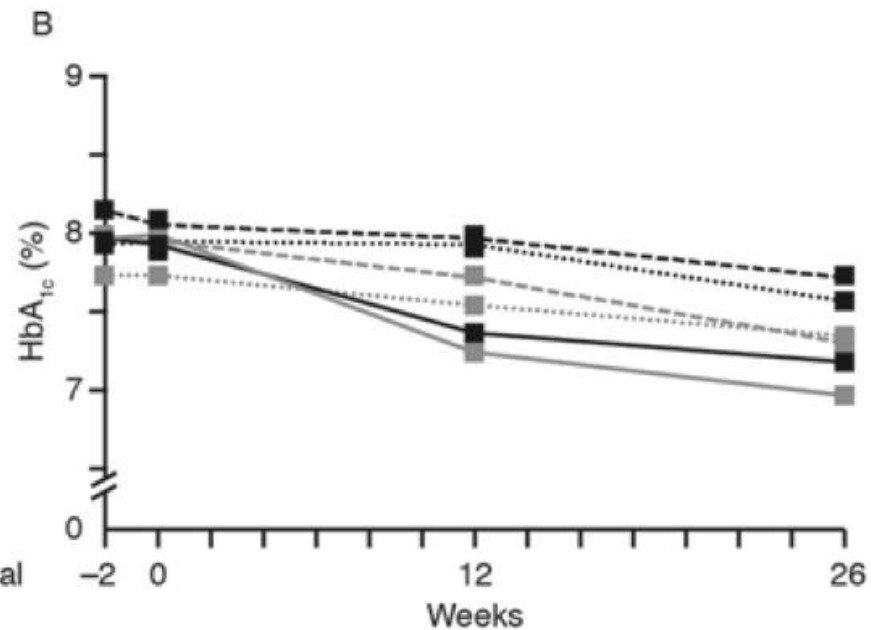
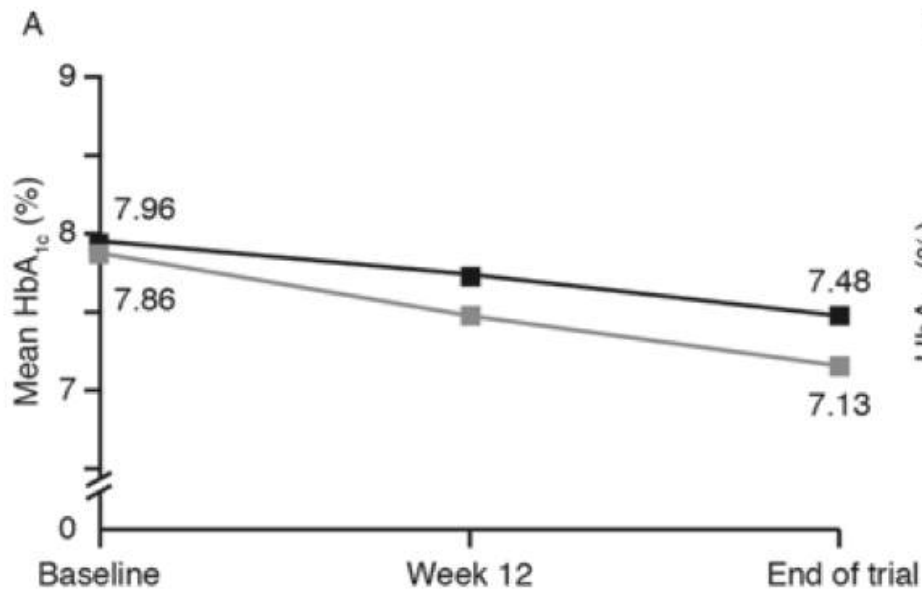
*Diabetes, Obesity and Metabolism* 15: 729–736, 2013.  
© 2013 Blackwell Publishing Ltd

# **Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes**

L. Meneghini<sup>1</sup>, J. Kesavadev<sup>2</sup>, M. Demissie<sup>3</sup>, A. Nazeri<sup>3</sup> & P. Hollander<sup>4</sup>

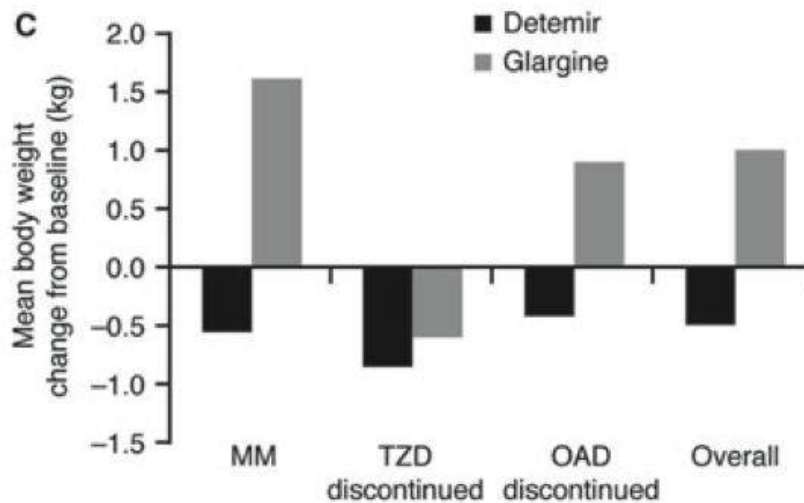
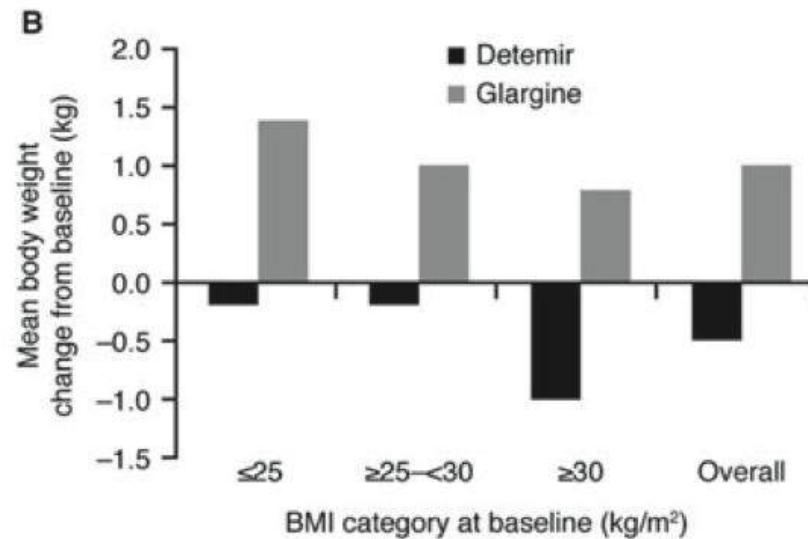
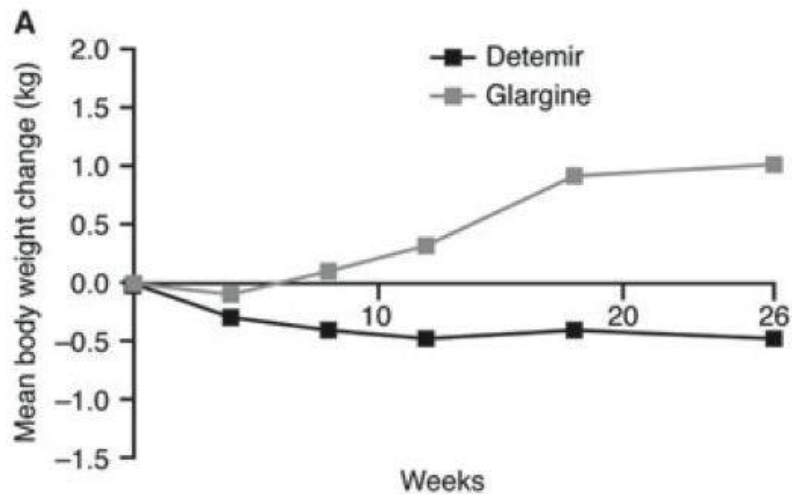
# Hastaların Genel Özellikleri

Hasta Özellikleri	Detemir	Glargin
n	226	227
Yaş (yıl)	57	57
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28.9	29.1
Önceki OAD (%)		
MF	27.4	27.3
MF+TZD	6,6	6,6
MF+TZD dışı OAD	65,9	66,1
OAD Kullanım Süresi (yıl)	7.0±5	7.35±5.5
Diyabet Süresi (yıl)	8	8.4
HbA1c (%)	7.96	7.86



- Detemir: MM
- - Detemir: OAD discontinued
- Detemir: TZD discontinued
- Glargine: MM
- - Glargine: OAD discontinued
- Glargine: TZD discontinued





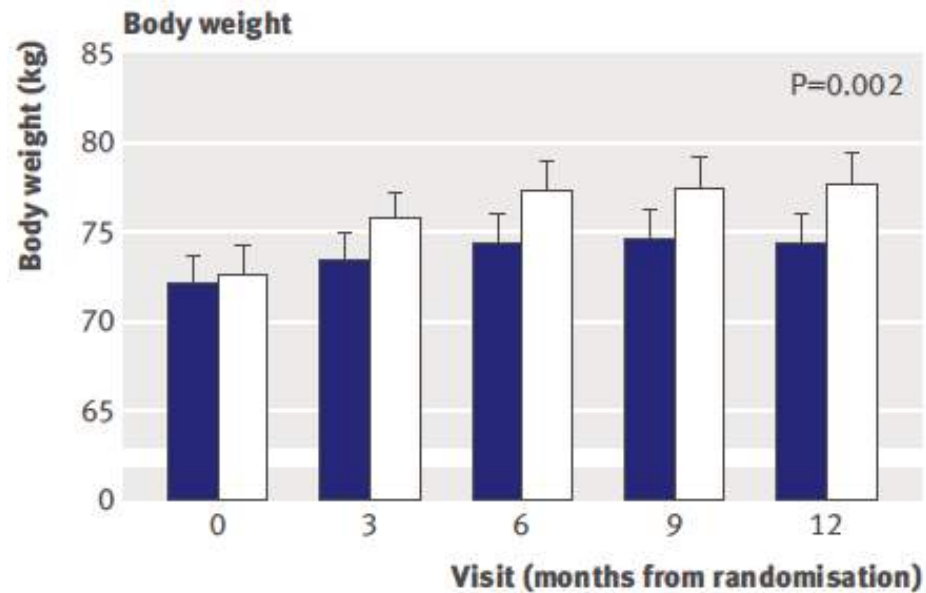
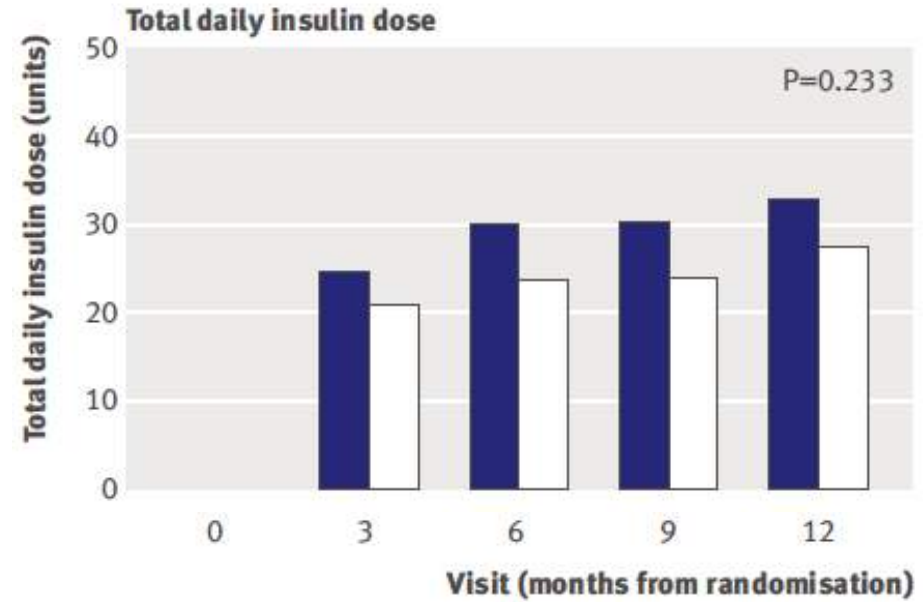
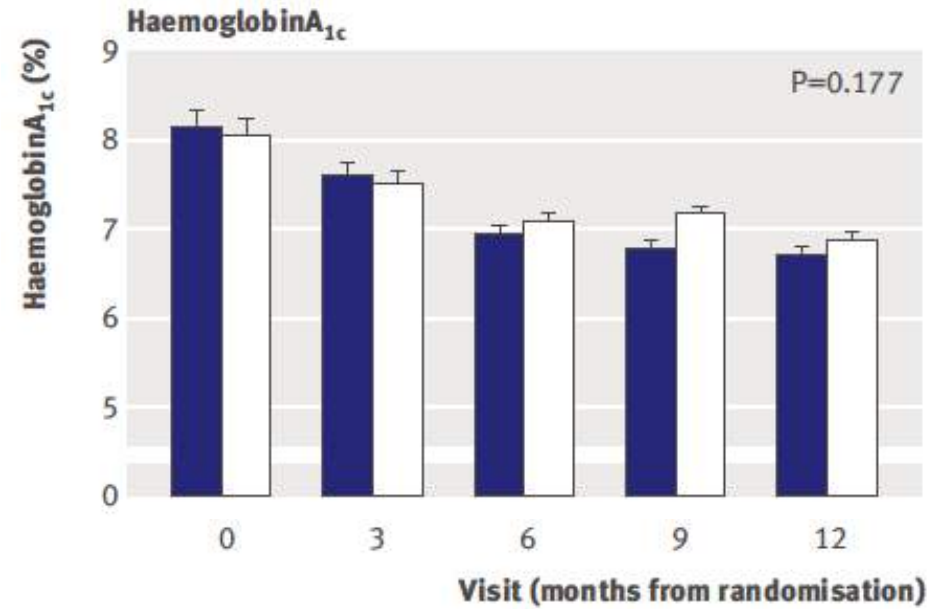
Exposure (years)	Detemir (n = 226)			Glargine (n = 227)			Rate ratio (95% CI) p = detemir vs. glargine
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	
All events	104 (46)	329	3.19	123 (54)	457	4.41	0.73 (0.54; 0.98) p = 0.034

---

# Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomised, double blind trial

Søren S Lund, medical doctor,<sup>1</sup> Lise Tarnow, medical doctor,<sup>1</sup> Merete Frandsen, chief laboratory technician,<sup>1</sup> Bente B Nielsen, nurse,<sup>1</sup> Birgitte V Hansen, laboratory technician,<sup>1</sup> Oluf Pedersen, chief physician,<sup>2,3,4</sup> Hans-Henrik Parving, chief physician,<sup>3,5</sup> Allan A Vaag, chief physician<sup>1,6</sup>

■ Metformin plus insulin    □ Repaglinide plus insulin



**The investigation of the efficacy of insulin glargine on glycemic control when combined with either repaglinide or acarbose in obese Type 2 diabetic patients.**

Duran C<sup>1</sup>, Tuncel E, Ersoy C, Ercan I, Selimoglu H, Kiyici S, Guclu M, Erturk E, Imamoglu S.

- 13 Haftalık çalışma
- Glargin +RPG (30 hasta tamamladı) vs Glargin+AKA (18 hasta tamamladı)
- A1C düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiş
- RPG grubunda % 10.9'dan % 7.7
- AKA grubunda % 11.0' den 8.1' e.
- RPG grubunda kilo artışı daha fazla
- Semptomatik hipoglisemide fark yok ama ağır hipoglisemi riski RPG grubunda daha fazla.
- Gaz ve flatulans sıklığı AKA grubunda daha sık

# **A randomized controlled trial examining combinations of repaglinide, metformin and NPH insulin**

M. J. Davies, P. K. Thaware, J. R. Tringham, J. Howe, J. Jarvis, V. Johnston, D. L. Kitchener, T. C. Skinner\*, P. G. McNally and I. G. Lawrence

University Hospitals of Leicester NHS Trust, Leicester and \*University of Southampton, Southampton, UK

# Hastaların Genel Özellikleri

	Grup1 (MF+Karışım)	Grup 2 (MF+NPH)	Grup 3 (MF+NPH+RPG)	p
n	27	29	26	NS
Yaş (yıl)	57	57	56	NS
Diyabet Süresi (yıl)	9	7	10	NS
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30	32	31.5	NS
HbA1c (%)	9	10	10	<0.05
C-p (ng/ml)	1	1.1	1.1	NS

# Sonuç

	Bazal HbA1c (%)	Takip Sonu HbA1c (%)	İnsulin Dozu (IU/kg/gün)
Grup 1	9.0 ± 1.1	7.91 ± 1.1	0.63 + 0.32
Grup 2	10.0 ± 2.2	9.2 ± 1.4	0.58 ± 0.21
Grup 3	10.0 ± 1.7	8.1 ± 1.5	0.37 ± 0.22

# Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, M.B., Ch.B., F.R.C.P., Kerensa I. Thorne, M.Sc.,  
Andrew J. Farmer, D.M., F.R.C.G.P., Melanie J. Davies, M.D., F.R.C.P.,  
Joanne F. Keenan, B.A., Sanjoy Paul, Ph.D., and Jonathan C. Levy, M.D., F.R.C.P.,  
for the 4-T Study Group\*

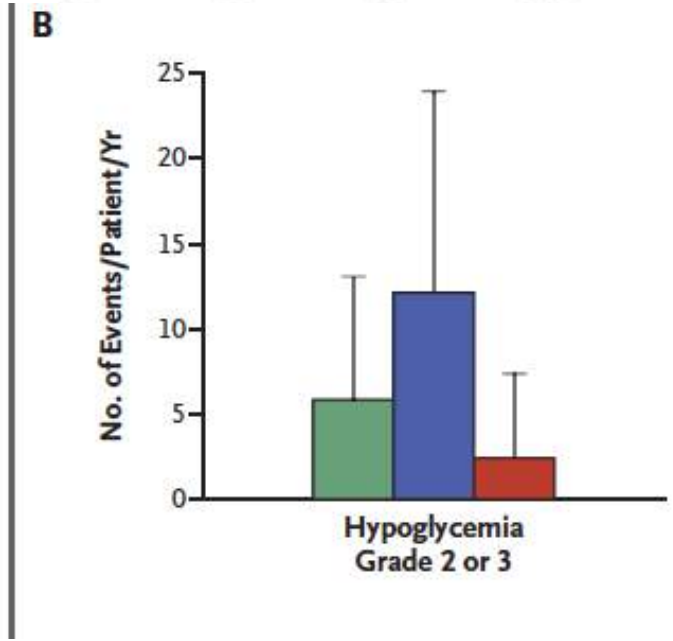
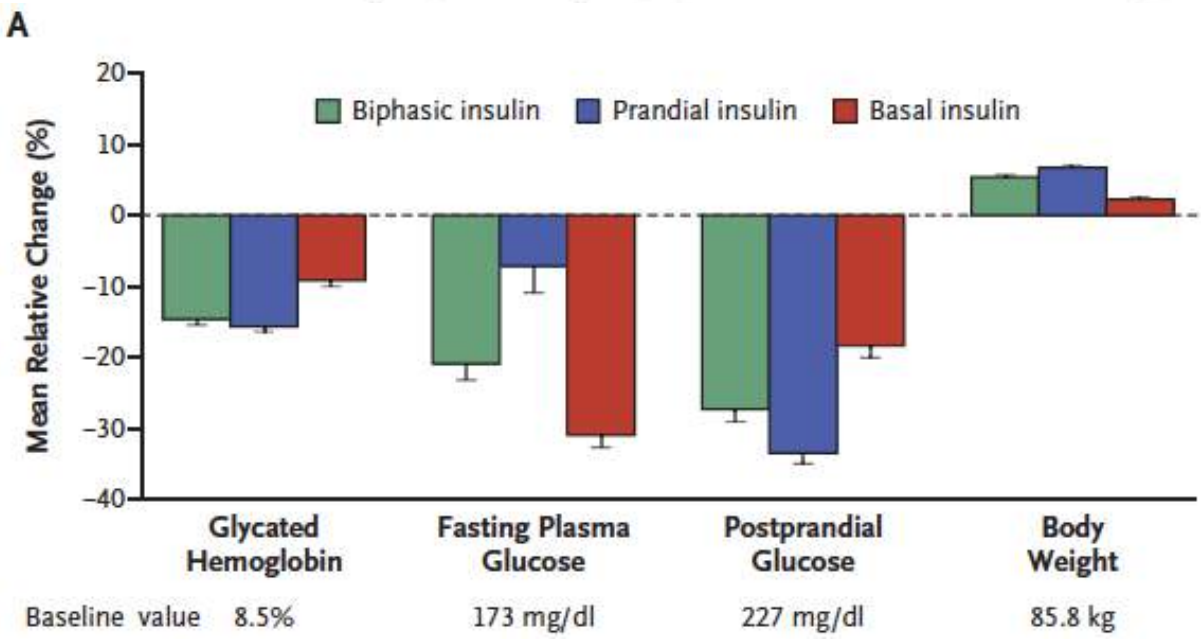
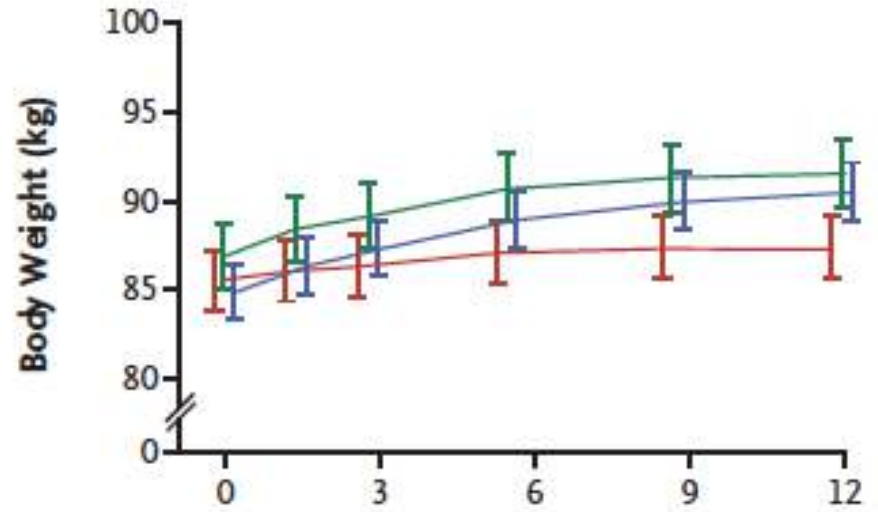
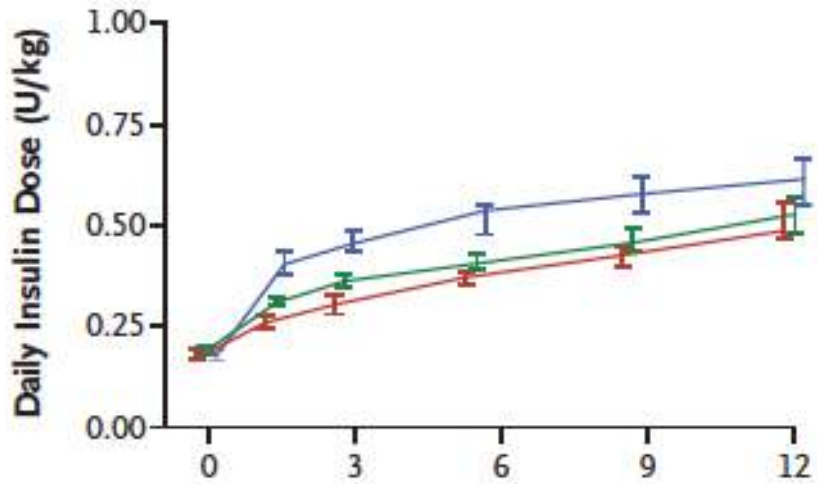
N Engl J Med 2007;357:1716-30.



# Hastaların Genel Özellikleri

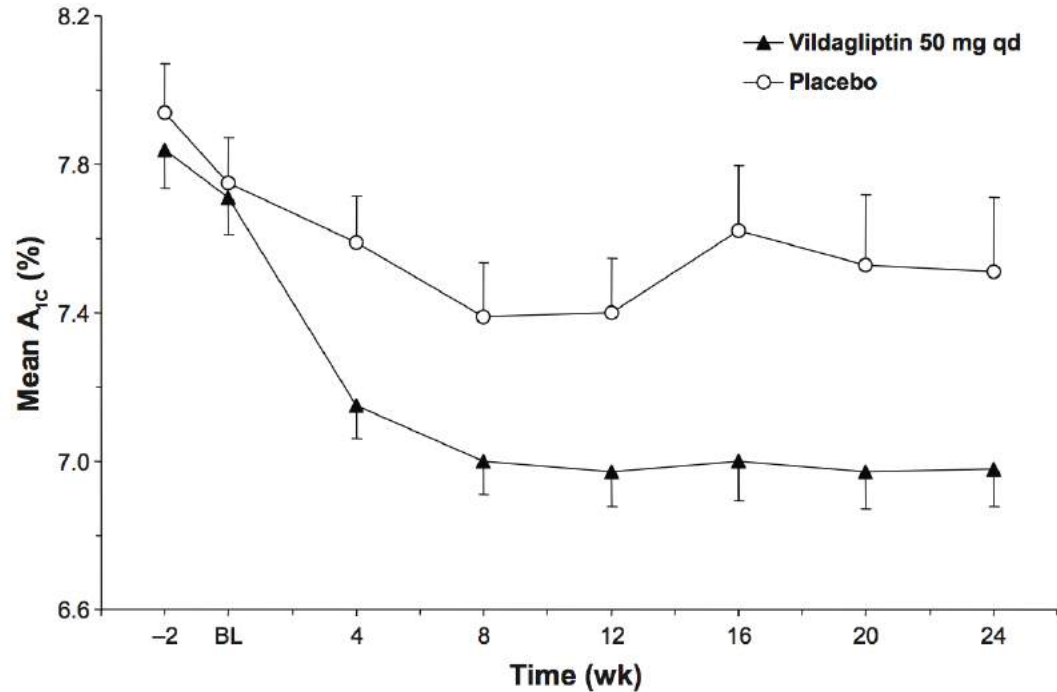
	Bifazik İnsulin (n: 235)	Prandial İnsulin (n: 239)	Detemir İnsulin (n:234)
Yaş	61	61	61
DM Süresi	9	9	9
OAD Kullanımı			
Sadece MF	4	0	2
Sadece SU	10	12	8
MF+SU	221	227	224
Komplikasyon (%)			
Retinopati	14.5	18.8	18.4
Nöropati	17.4	23	16.7
Makroanjiopati	22.1	17.6	18.8
Nefropati	8.9	10	9.8
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30.2	29.6	29.7
HbA1c	8.6	8.6	8.4
Önerilen Doz (IU/gün)	16 (10-26)	18 (9-24)	16 (10-24)

— Bifazik      — Prandiyal      — Detemir



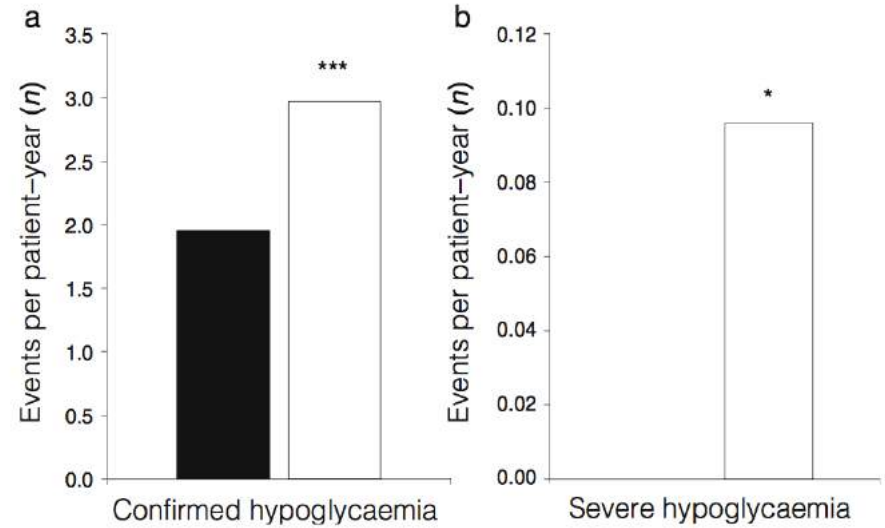
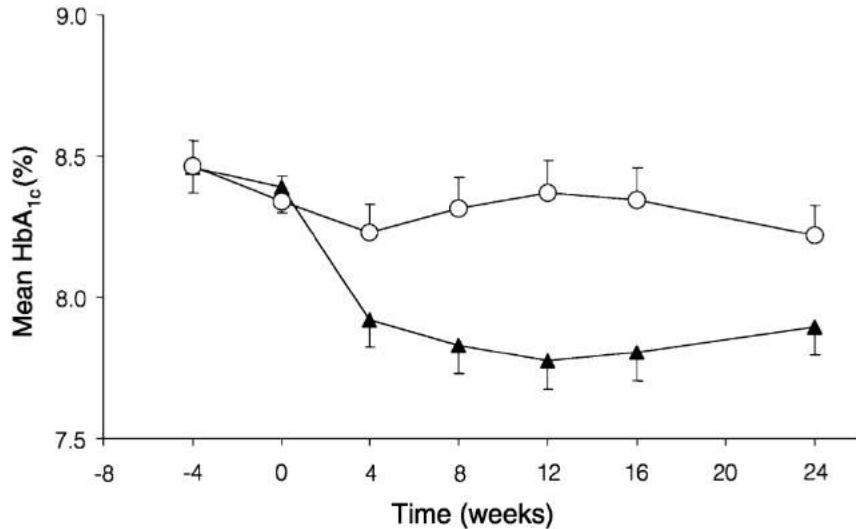
# İnsulin Kullanan Renal Yetersizlikli Hastalarda DPP-IV Kullanımı Regülasyona Katkıda Bulunur mu?

- Ort.İnsulin Dozu 50 U
- Kr.Klr 20 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>
- Sık aralıklı insulin tedavisi
- BKİ 29-30 kg/m<sup>2</sup>
- Diyabet süresi 18 yıl
- 5-12 yıldan beri insulin kullanımı



# Yüksek Dozda Sık Aralıklı İnsulin Kullanan Hastalarda DPP-IV Kullanımı Glisemik Regülasyona Olumlu Etki Sağlar mı?

- 80 üniteden fazla insulin
- Sık aralıklı insulin tedavisi
- Normal renal fonksiyon
- BKİ 33-35 kg/m<sup>2</sup>
- Hastalık süresi 14 yıl
- 5-12 yıldan beri insulin kullanımı



# Effects of Adding Linagliptin to Basal Insulin Regimen for Inadequately Controlled Type 2 Diabetes

---

A  $\geq 52$ -week randomized, double-blind study

---

HANNELE YKI-JÄRVINEN, MD, PHD<sup>1</sup>  
JULIO ROSENSTOCK, MD<sup>2</sup>  
SANTIAGO DURÁN-GARCÍA, MD, PHD<sup>3</sup>  
SABINE PINNETTI, MD<sup>4</sup>

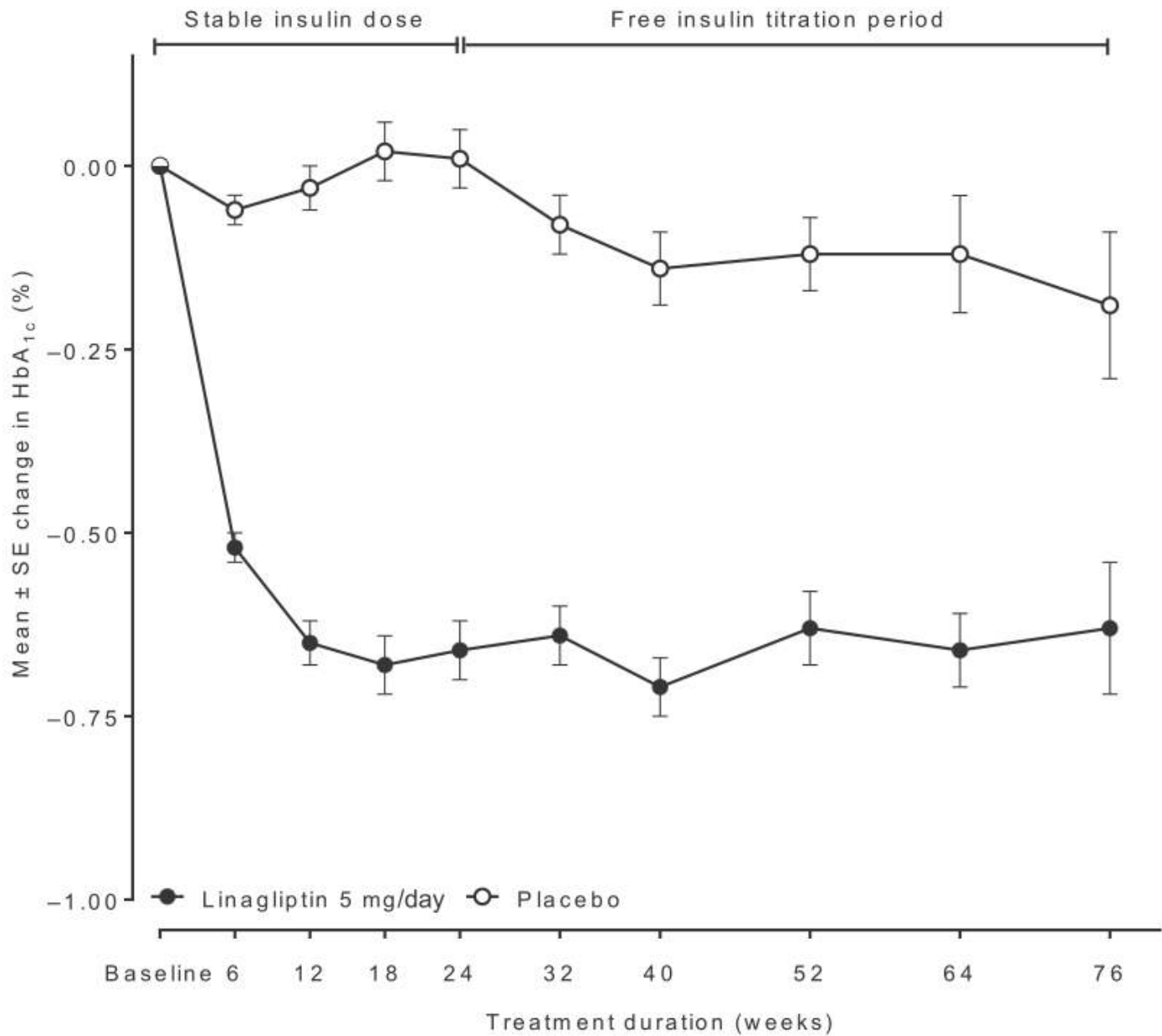
SUDIPTA BHATTACHARYA, MSJ<sup>4</sup>  
SANDRA THIEMANN, PHD<sup>5</sup>  
SANJAY PATEL, MB CHB<sup>6</sup>  
HANS-JUERGEN WOERLE, MD<sup>5</sup>

Diabetes Care 36:3875–3881, 2013

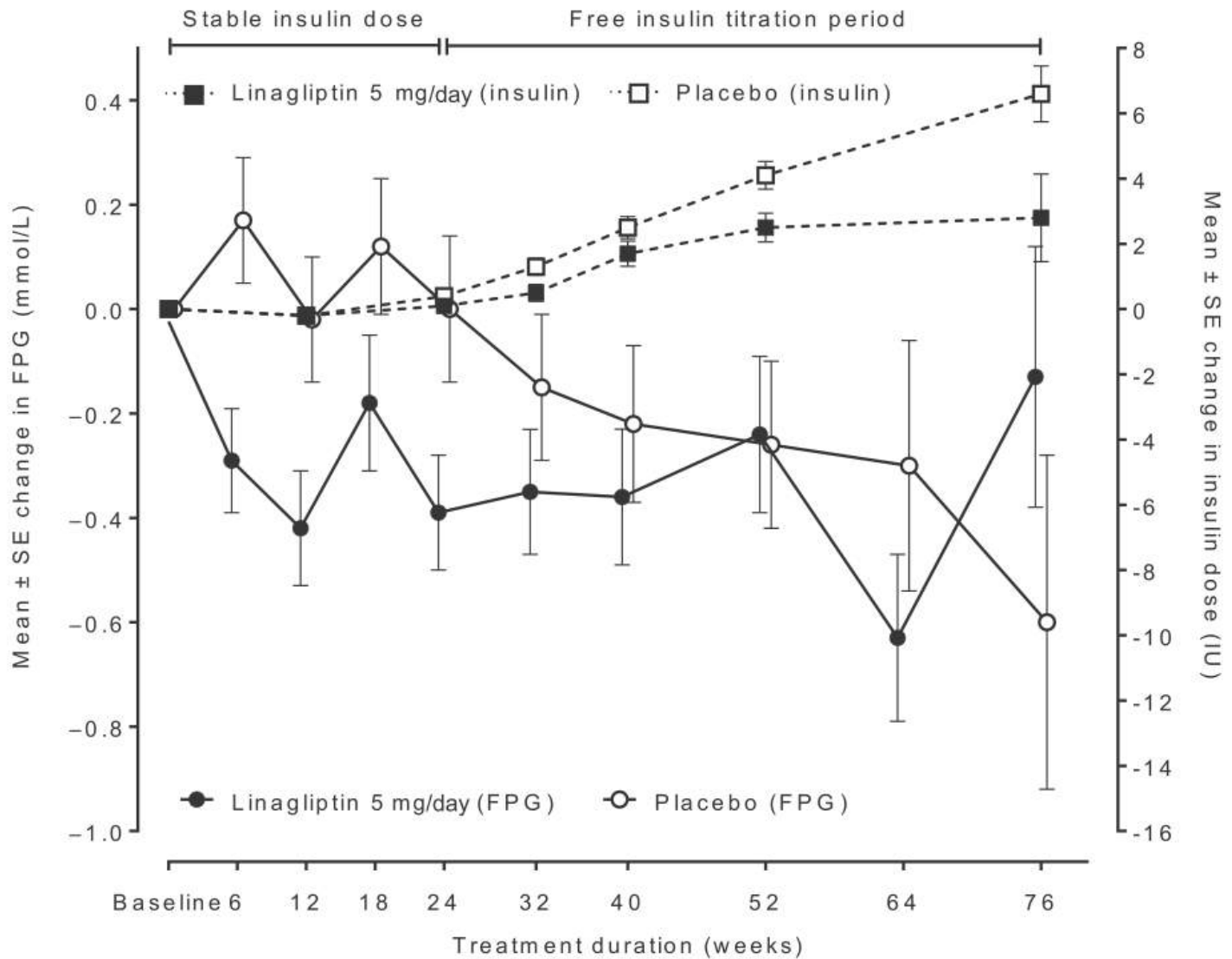
---

# Hastaların Genel Özellikleri

Hasta Özellikleri	Linagliptin	Plasebo
n	631	630
Yaş (yıl)	59	60
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30.8±5.4	31.2±4.9
Diyabet süresi (yıl)		
<1 yıl (%)	2.3	1.9
1-5 yıl (%)	13.8	10.7
>5 yıl (%)	83.8	87.4
OAD Kullanım Süresi (yıl)	7.0±5	7.35±5.5
Bazal İns. Dozu (IU/gün)	41.5±31.9	40.1±27.3
HbA1c (%)	8.31±0.8	8.29±0.8

**A**

Placebo (n)	617	606	565	537	493	440	370	301	163	76
Linagliptin (n)	618	611	593	568	527	496	426	386	233	122

**B**

		FPG								
Placebo (n)	613	600	556	533	499	436	357	292	155	73
Linagliptin (n)	615	606	590	567	533	491	429	377	227	122
		Insulin								
Placebo (n)	617		602		576	560	553	548		208
Linagliptin (n)	618		608		587	571	576	566		227



**ORIGINAL**

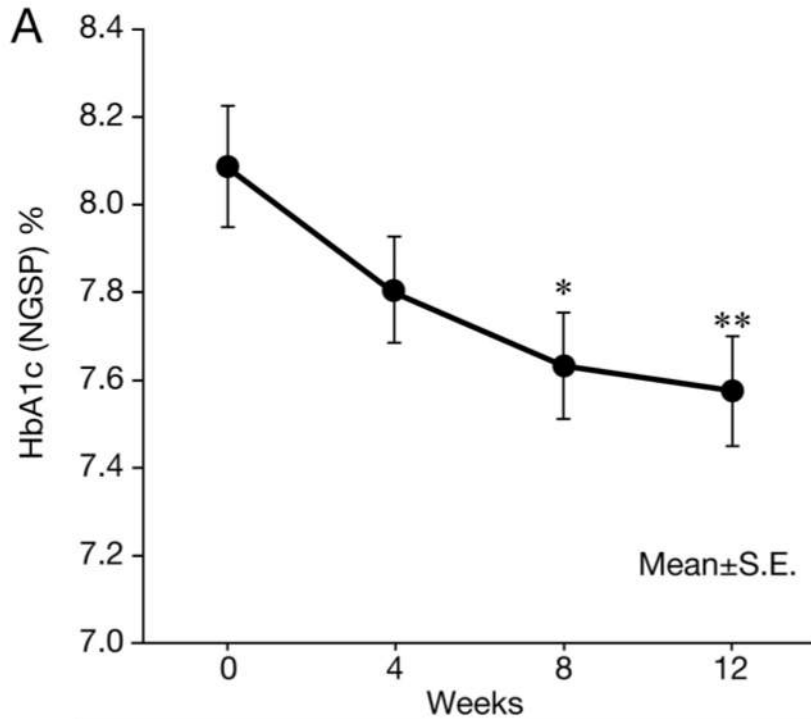
# Add-on therapy with the DPP-4 inhibitor sitagliptin improves glycemic control in insulin-treated Japanese patients with type 2 diabetes mellitus

Tomoyuki Katsuno<sup>1)</sup>, Hiroki Ikeda<sup>2)</sup>, Kenichi Ida<sup>2)</sup>, Jun-ichiro Miyagawa<sup>1)</sup> and Mitsuyoshi Namba<sup>1)</sup>

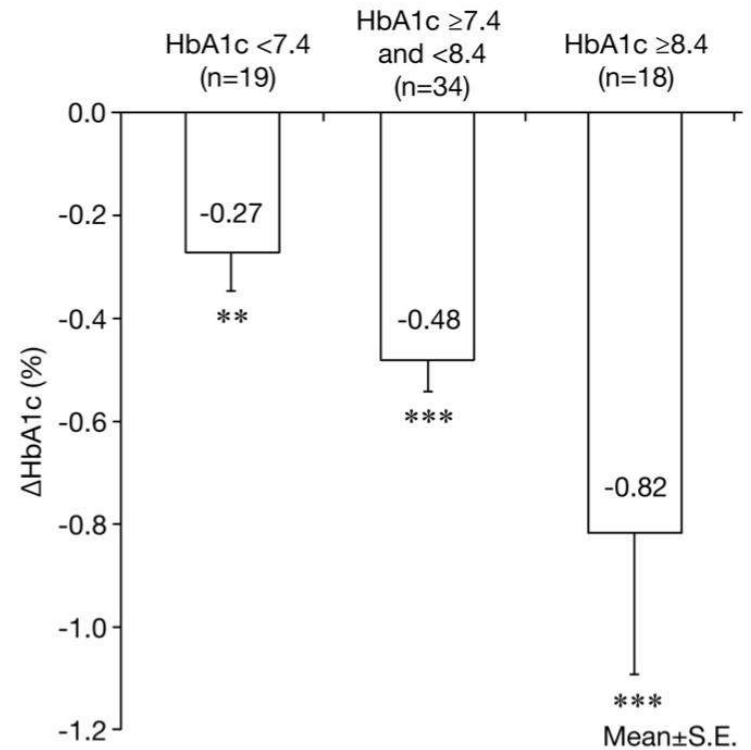
# Hastaların Genel Özellikleri

Hasta Özellikleri	Sitagliptin
n	71
Yaş (yıl)	63
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.7±3.6
İnsulin tedavisi (%)	
Günde 2	63.8
SAIT	21.1
Bazal	15.5
OAD Kullanım Süresi (yıl)	9.3±7.3
Bazal İns. Dozu (IU/gün)	27.3±15.8
CPR index (CPI)	1.3±0.8
HbA1c (%)	8.1±1.2
Oral antidiyabetik (%)	
Yok	16.9
SU	59.2
Glinid	5.6
MF	33.8
TZD	1.4
AGI	39.4

# Glukoregülasyona Etkisi



$p < 0.001$  by two-way ANOVA  
\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  (vs. Week 0) by Dunnett's test



\*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  by the paired  $t$ -test (vs. baseline)

# Sonuç

- Beta hücre rezervi yeterli olan hastalar
- Orta derecede kötü glisemik regülasyonu olan hastalar
- Daha az hipoglisemi
- Daha az insulin kullanımı
- Daha iyi kontrol
- Vakaya göre tedavi seçeneği

???

- Gereksiz hipersekresyon IAPP salınımını indükleyebilir
- Sekretagoglar (Glibenglamid ve Repaglinid) yaşlı hastalarda iskelet kaslarında atrofi ve sarkopeniyi tetikleyebilirler

Curr Diabetes Rev. 2014;10(4):231-7.

- İnsulin+OAD kombinasyonu “insulini eksik vermek” anlamına gelir mi?