

# Güncel Veriler Eşliğinde İnsülin Tedavisi: Karışım İnsülinler

Prof. Dr. Göksun AYVAZ  
Liv Hospital Ankara

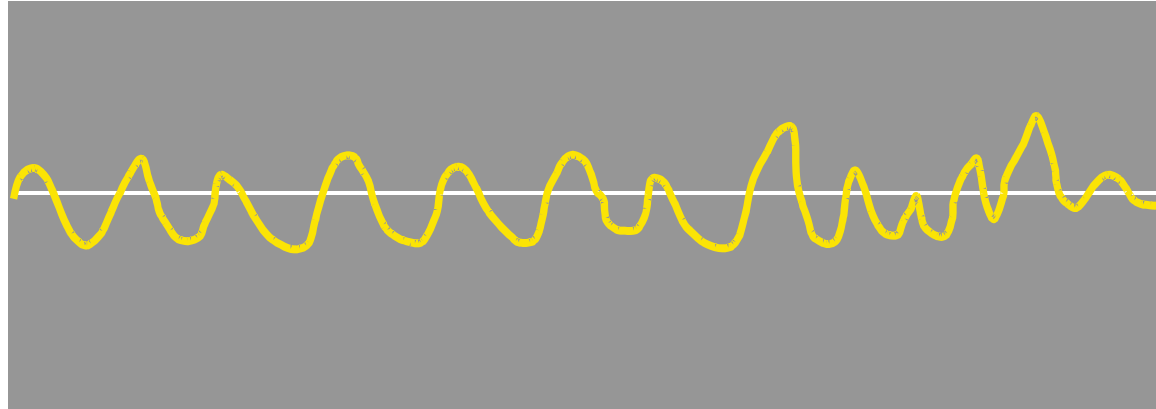
# T2DM'da Karışım İnsülin Kullanımının Rasyoneli

- Bazal İnsülin + OAD iyi bir seçenek
  - Bazal tedavi + PP hiperglisemi tedavisi
    - İnsülin
    - İnkretin bazlı tedavi
    - Glinidler
    - Alfa glukozidaz inh.
    - SU?
- Bazal + OAD PPKŞ tedavisinde başarısızsa
  - Bazal Plus + OAD (insülin sensitizer)
  - Karışım insülin + OAD (insülin sensitizer)
- Yine başarısızsa
  - Bazal-Bolus + OAD (insülin sensitizer)

**Bu Durumda Kritik Olan:  
Postprandial Kan Şekeridir!**

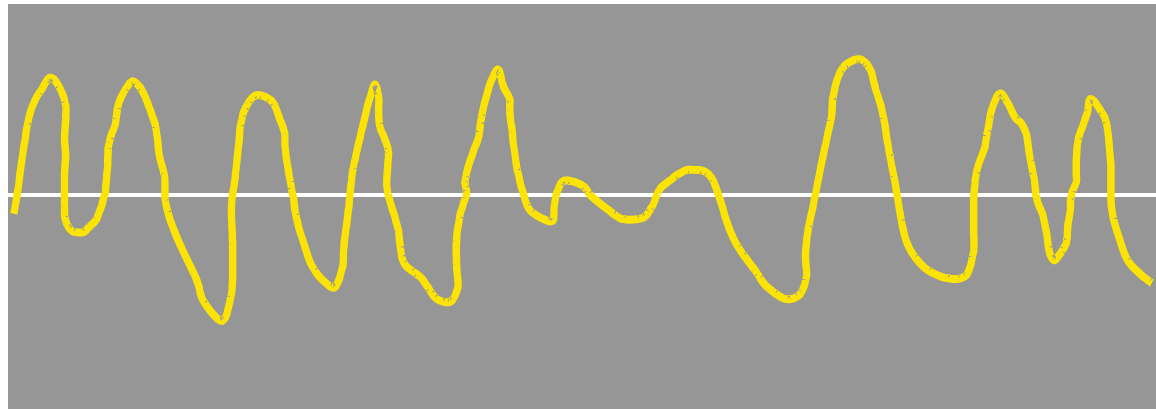
# HbA1c $\neq$ HbA1c

135 mg/dl



HbA 1c  
7.8 %

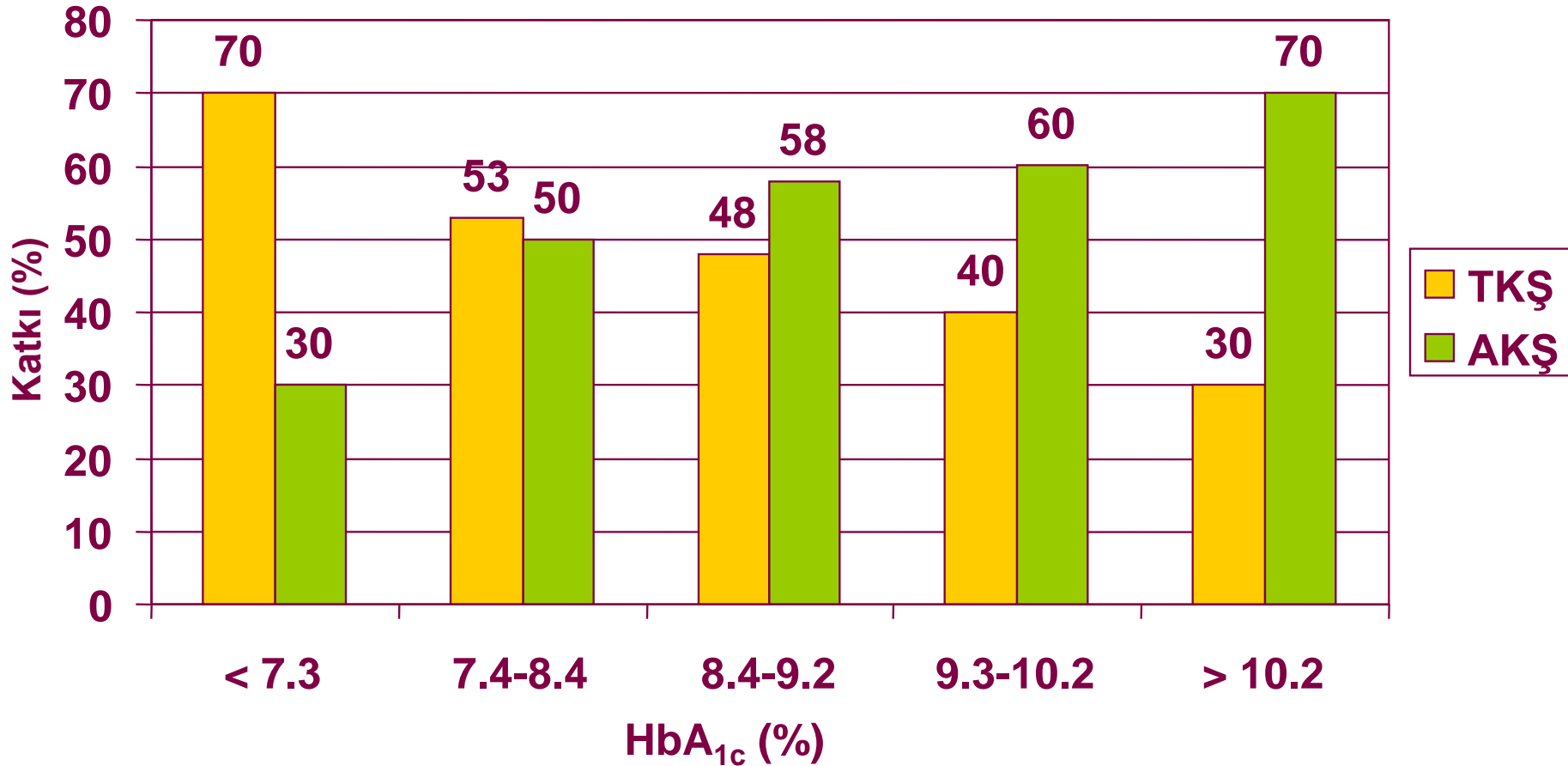
135 mg/dl



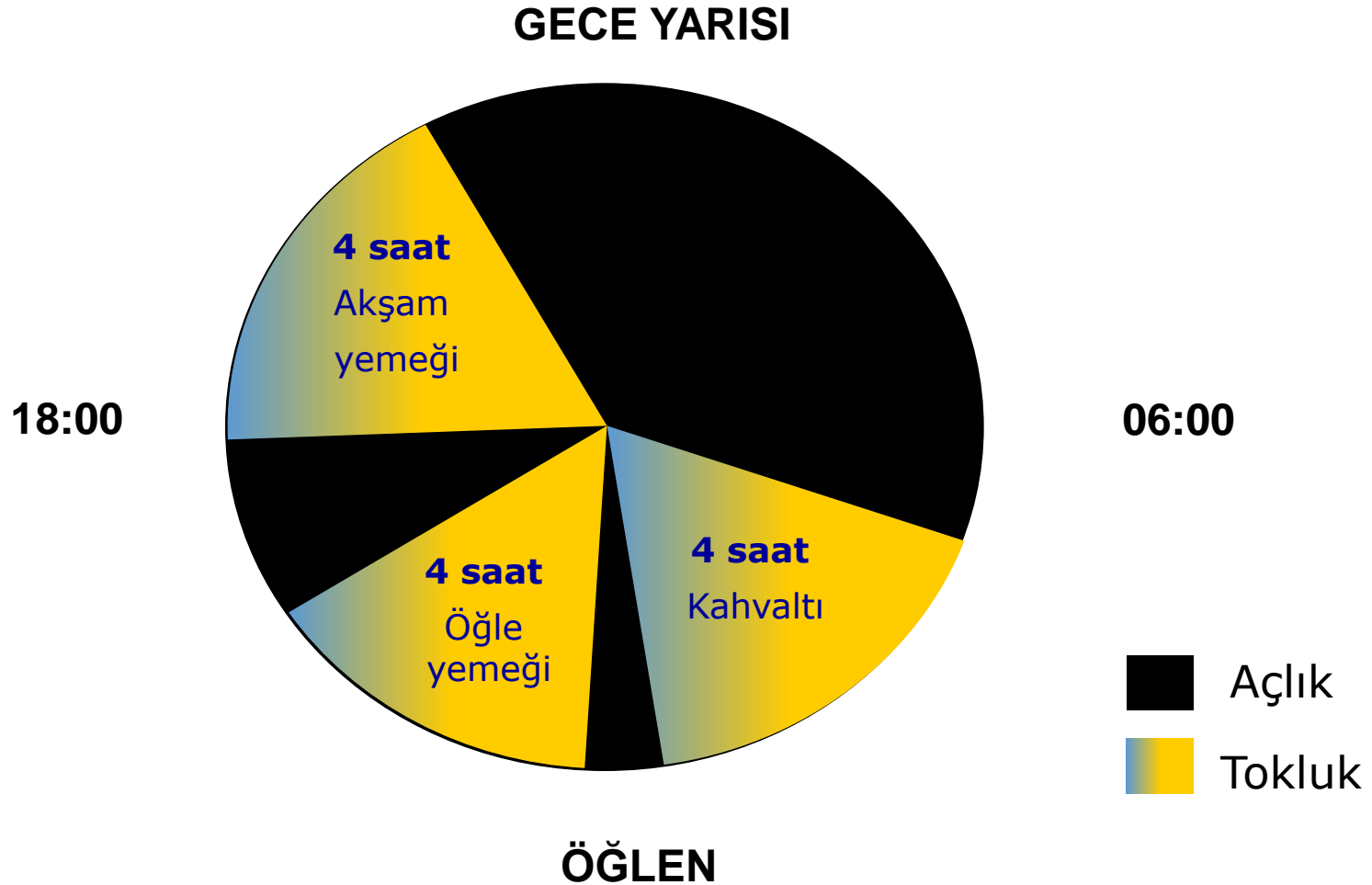
HbA 1c  
7.8 %

Zaman

# HbA<sub>1c</sub>' ye TKŞ ve AKŞ katkısı



# Günün %50'si postprandiyal dönemde geçmektedir



# PP KŞ Neden Önemli?

2. saat tokluk kan şekeri değerleri, açlık kan şekere göre mortalite artışında daha önemli rol oynar.

Açlık kan şekeri normal düzeylerde olan diyabetlilerin **%31**'inin postprandial kan şekeri değerleri yüksektir.<sup>1</sup>

HbA<sub>1c</sub> ≥ %7 olan hastaların **%99**'unda postprandial kan şekeri değerleri 200 mg/dL'nin üzerindedir.<sup>2</sup>

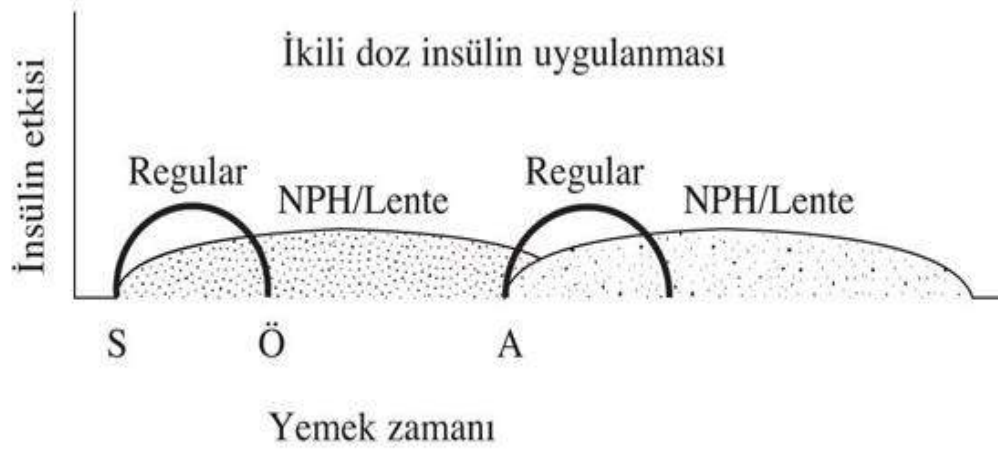
Bu hastalarda postprandial kan şekeri düzeylerinin daha iyi kontrol edilmesi, **makrovasküler komplikasyon** riskini azaltmaktadır.<sup>3</sup>

1. The DECODE Study Group. Lancet 1999;354:617-621

2. Erlinger TP et al. Diabetes care 2001;24(10):1734-1738.

3. Malone JK et al. Diabet. Med. 2005;22:374-381

# Karışım İnsan İnsülinleri

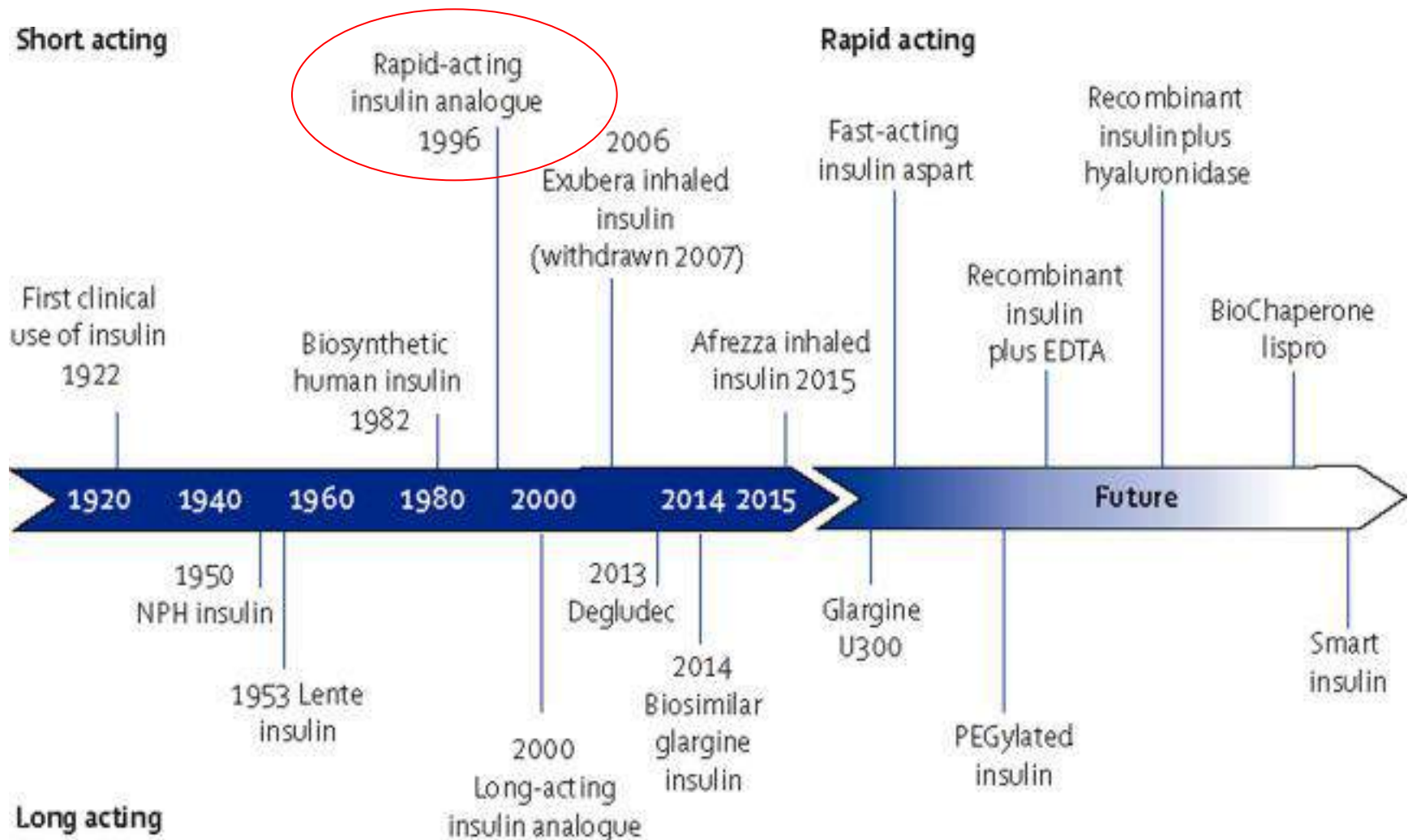


Karışım İnsülinler (Hızlı)	
Etki Başlama Süresi	30-60 dk
Pik Süresi	Değişken
Etki Süresi	16-24 saat
Uygulama Zamanı	Yemekten 30 dk önce
Uygulama Yolu	Subkutan
Görünüm	Bulanık
Piyasa Adı	Humin M70/30 Mixtard 10/20/30/40/50





# Analog İnsülinler

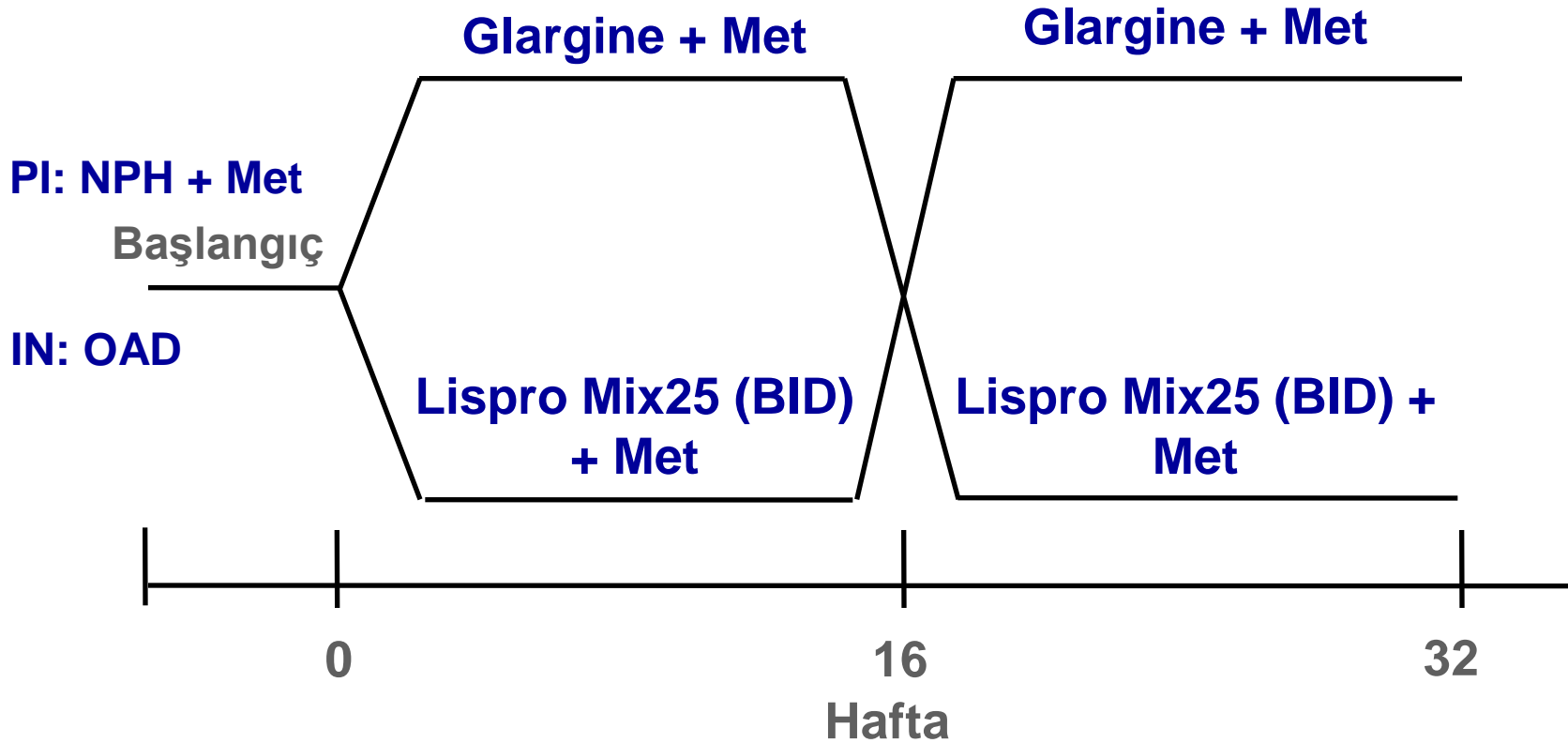


# Hazır Karışım İnsülinler ve Etki Süreleri

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	Humulin M 70/30	30-60 dk	Değişken	10-16 st
		Mixtard HM 30			
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	Humalog Mix25	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin	Humalog Mix50			
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	NovoMix 30	10-15 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)(**)	%30 insülin aspart + %70 insülin degludec	Ryzodeg 30	10-15 dk	Değişken	40 st

# **Bazal İnsülin vs. Karışım İnsülin**

# PAIR-IN ve PAIR-PI Çalışma Tasarımları



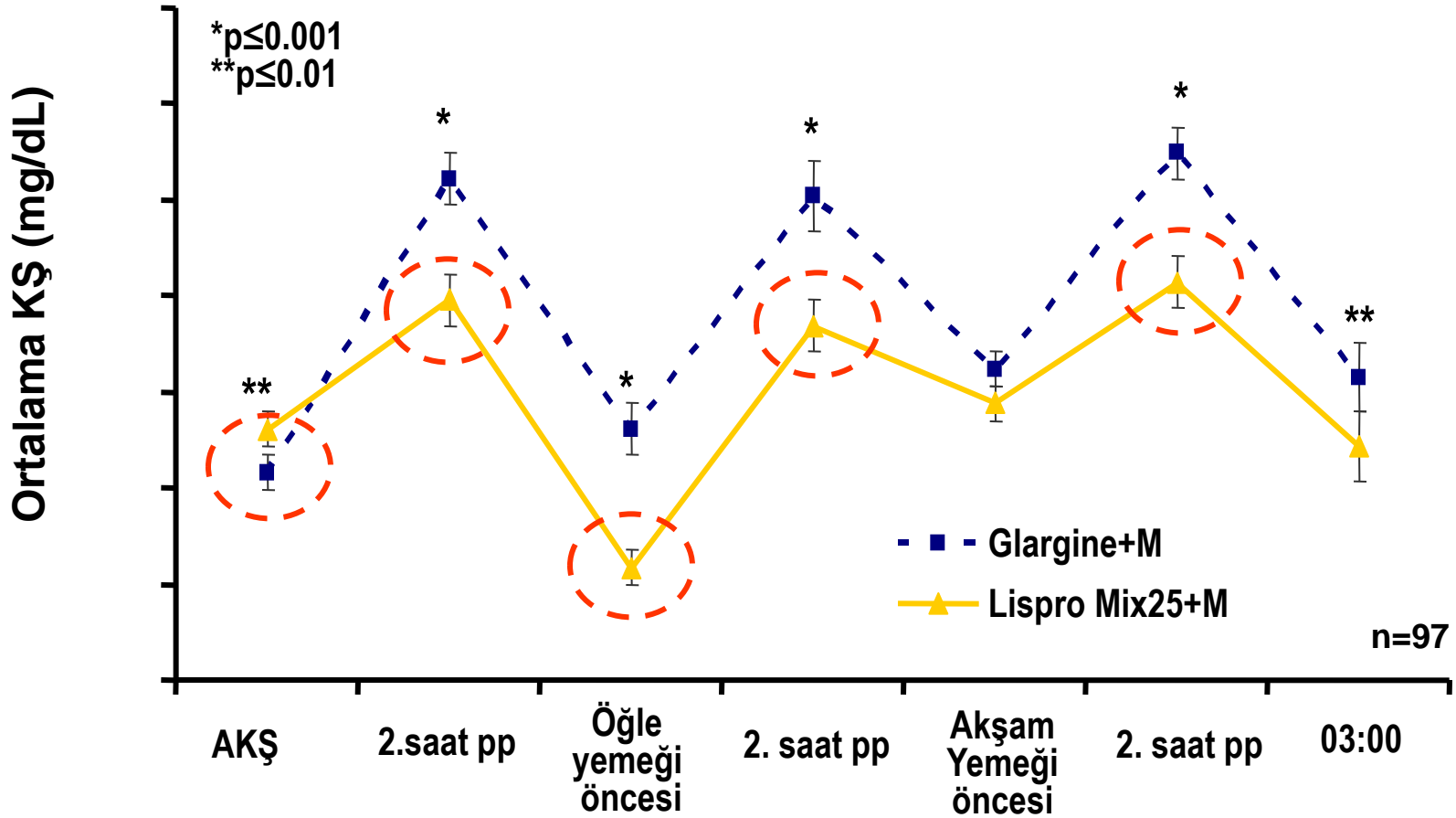
PAIR-IN, Prandial Approaches to Insulin Regimes – Insulin Naive

PAIR-PI, Prandial Approaches to Insulin Regimes – Previous Insulin

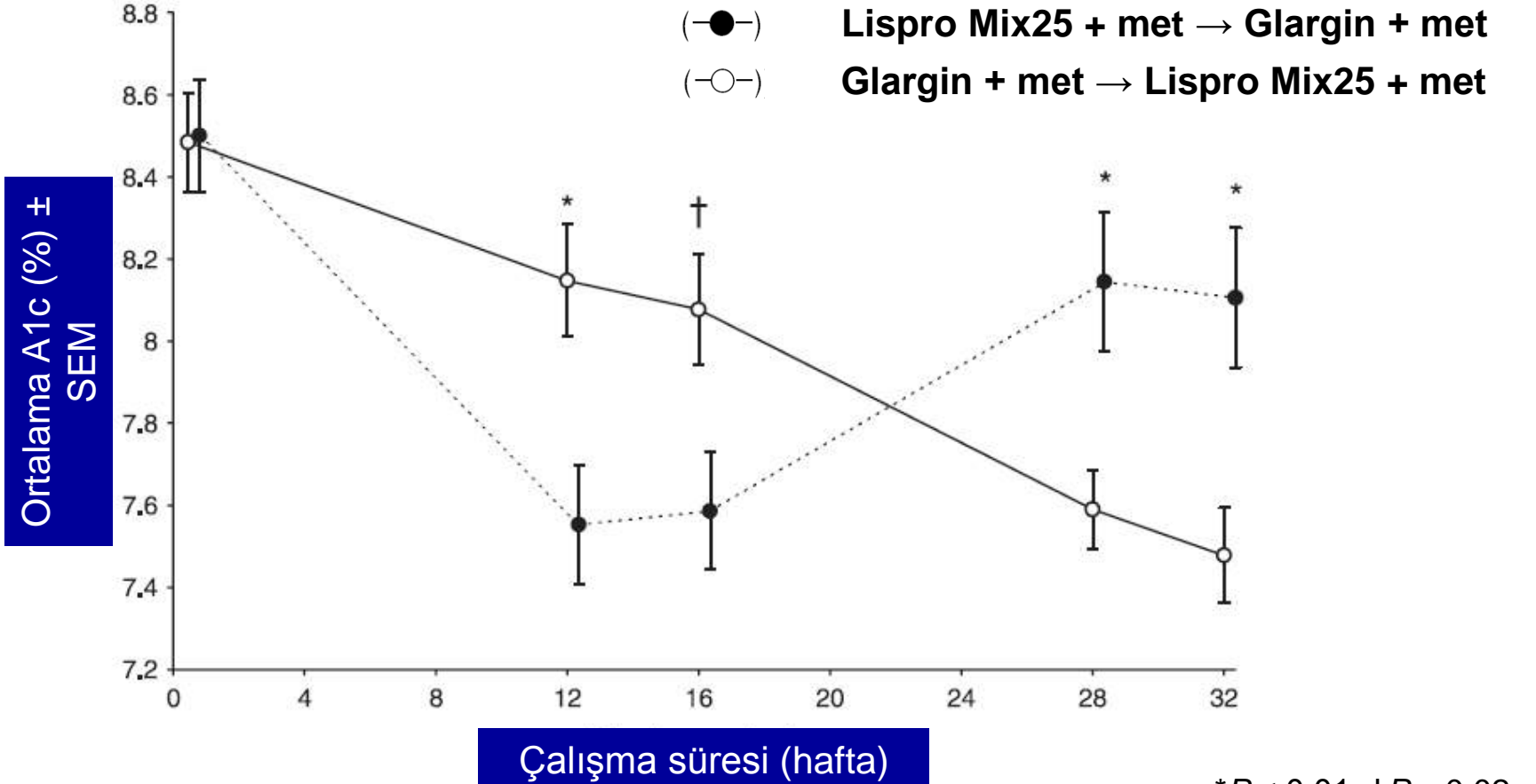
Malone JK, et al. *Clin Ther.* 2004;26(12):2034-2044

Malone JK et al. *Diabet Med* 2005;22:374-381.

# Gün Boyunca KŞ Kontrolü: PAIR-PI

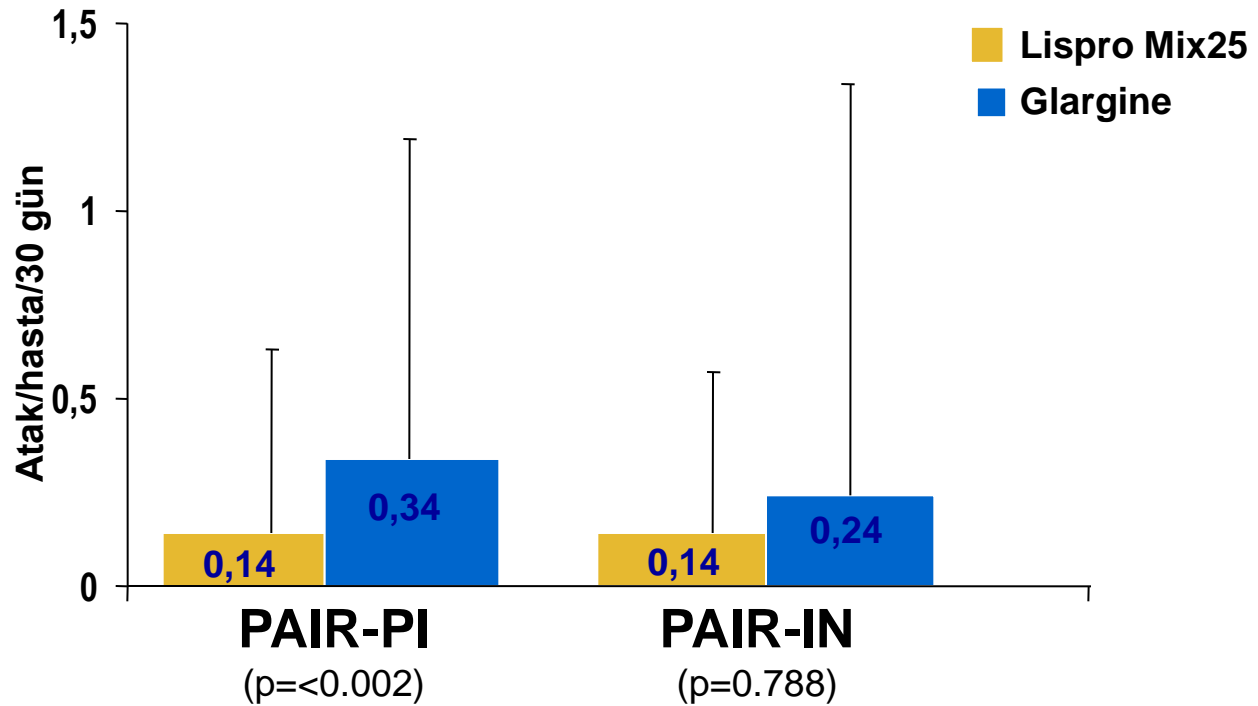


# PAIR-PI: Ortalama A1c değerleri



# PAIR-PI<sup>1</sup> ve PAIR-IN<sup>2</sup>: Hipoglisemi

## Noktürnal Hipoglisemi



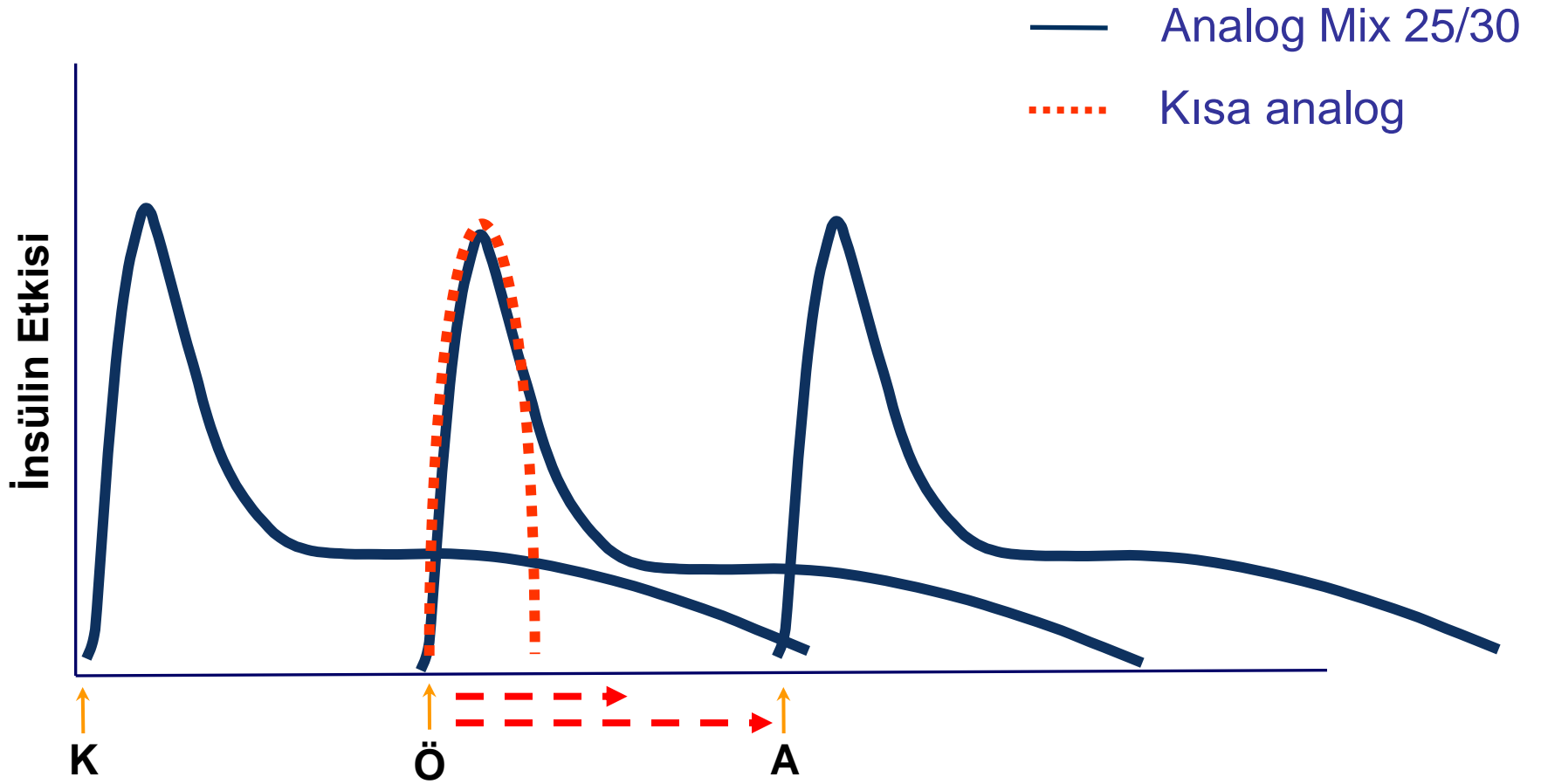
1. Malone, JK, et al. *Diabetic Medicine*. 2005;22:374-381.

2. Malone JK, et al. *Clin Ther*. 2004;26(12):2034-2044.

# Değişik Karışım İnsülin Kullanımları



# Hazır Karışım Analoglarla Tedavi Rejimleri

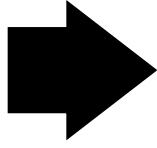


# 1-2-3 Çalışması (BiAsp 30)

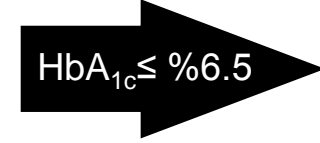
n = 100 tip 2 DM ≥ 12 ay ve  $7.5 \leq \text{HbA}_{1c} \leq \%10$ ,  
≥ 2 OAD veya ≥ 1 OAD + bazal insülin

Faz 1

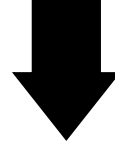
OD



Akşam yemeği öncesi x 16 hafta  
akşam yemeğinde 12 U ile başlanır



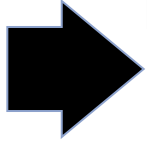
Araştırma  
sonu



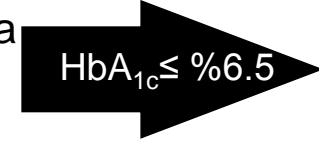
HbA<sub>1c</sub> > %6.5 ise, BID'e geçilir,  
d/c sekretagolar

Faz 2

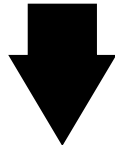
BID



Kahvaltı öncesi ve akşam yemeği x 16 hafta  
Kahvaltıda 3 U eklenir ve titre edilir



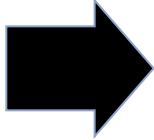
Araştırma  
sonu



HbA<sub>1c</sub> > %6.5 ise, TID'e geçilir

Faz 3

TID



TID x 16 hafta  
öğle yemeğinde 3 U eklenir ve titre edilir

Üç günde bir şemasına göre titre edilir  
insülin OD (maksimum 60 U)

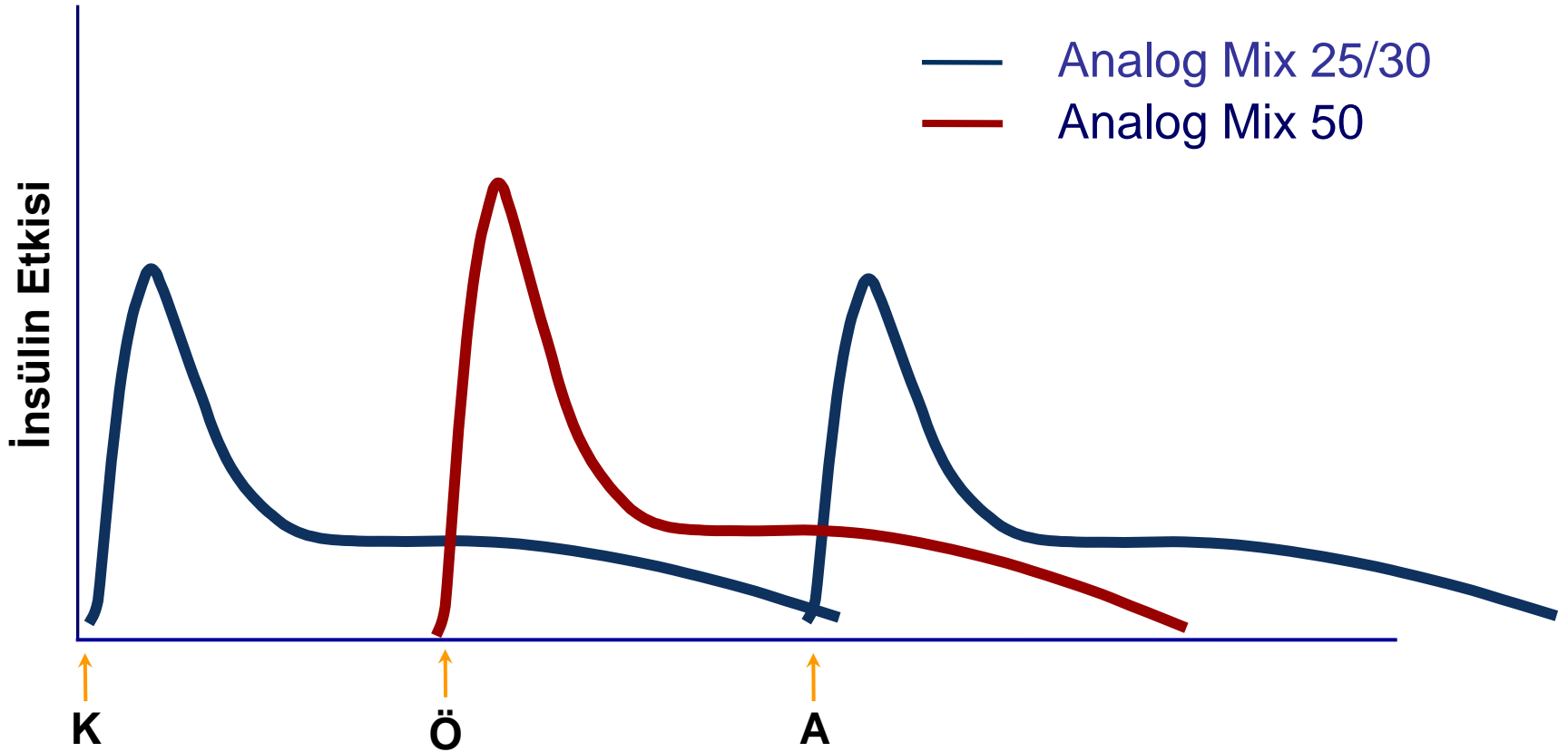
# HbA<sub>1c</sub> hedeflerine ulaşılan hastaların kümülatif oranı

	HbA <sub>1c</sub> ≤ %6.5 (AACE, IDF hedefi)	HbA <sub>1c</sub> < %7.0 (ADA hedefi)
OD	%21	%41
BID	%52	%70
TID	%60	%77

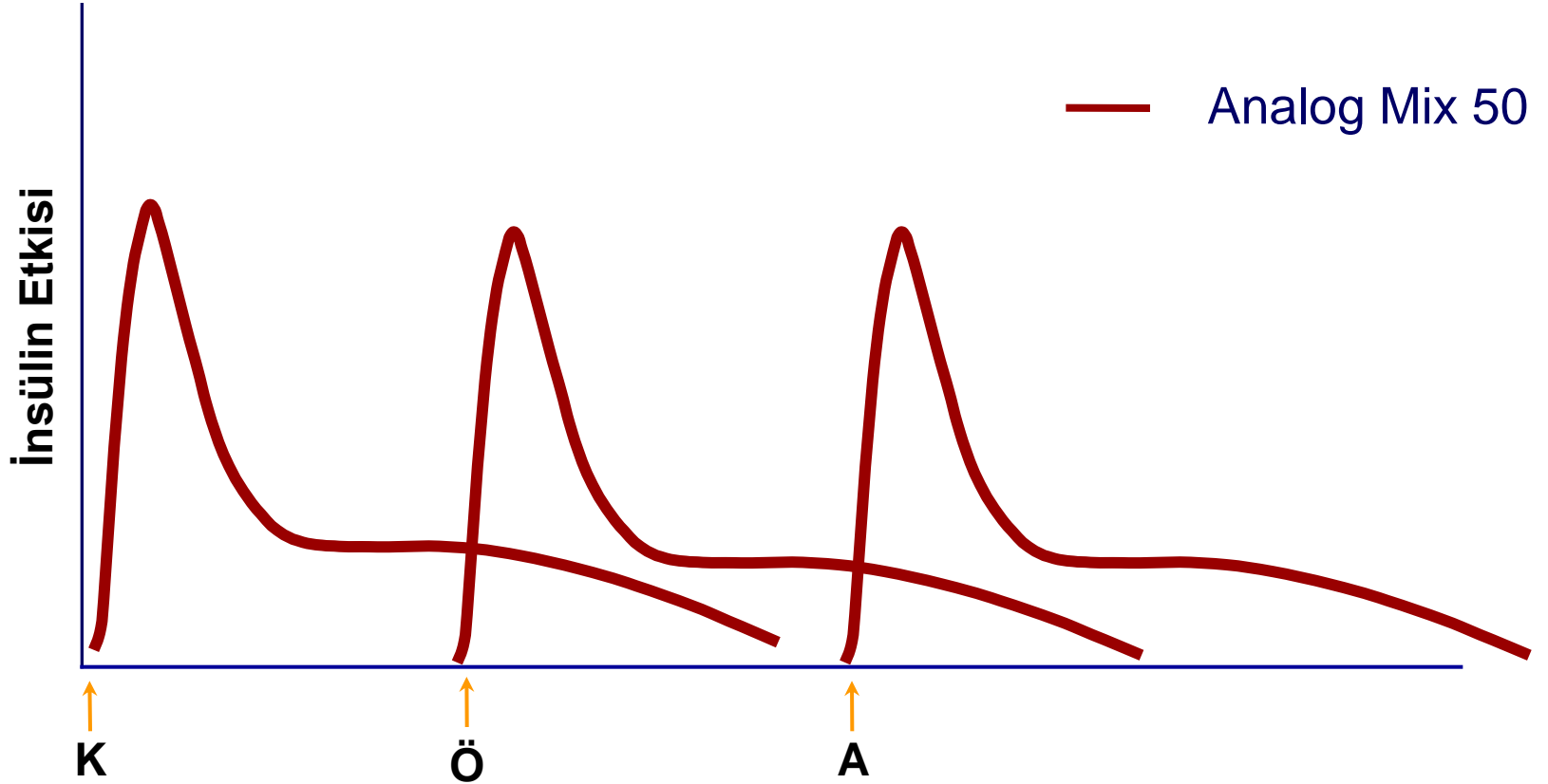
Başlangıçtaki HbA<sub>1c</sub> = % 8.6

ITT analizi

# Hazır Karışım Analoglarla Tedavi Rejimleri

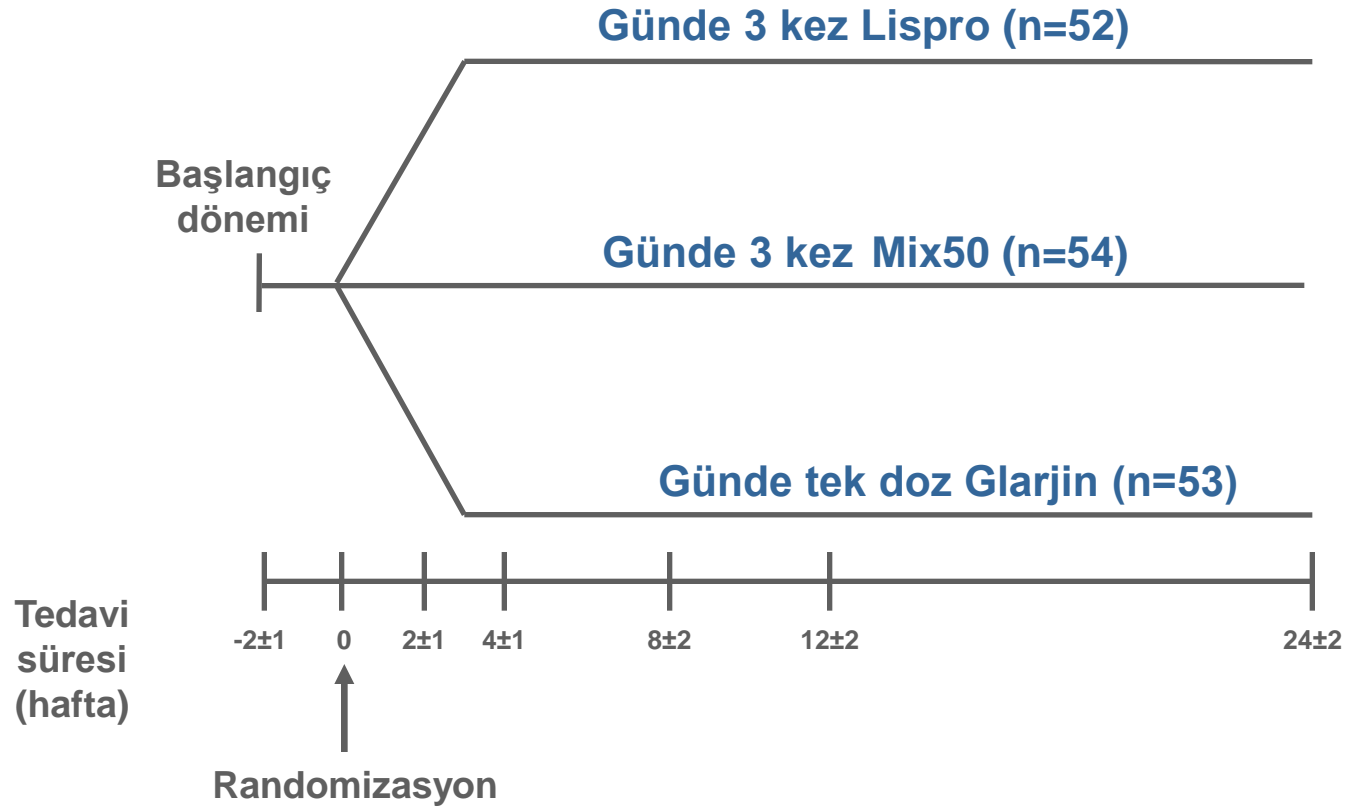


# Hazır Karışım Analoglarla Tedavi Rejimleri

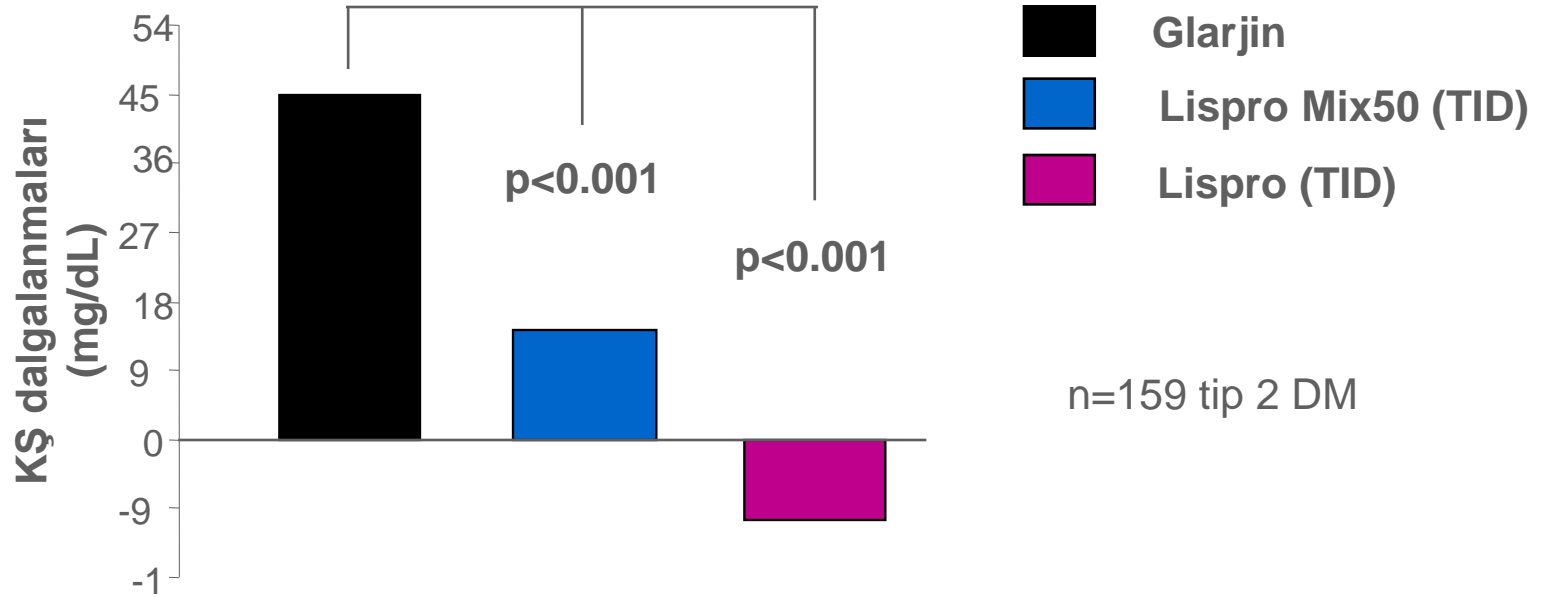


**Bazal vs Kısa Analog TID vs  
Mix50 TID**

# Lispro (TID) vs Lispro Mix50 (TID) vs Günde Tek Doz Glarjin



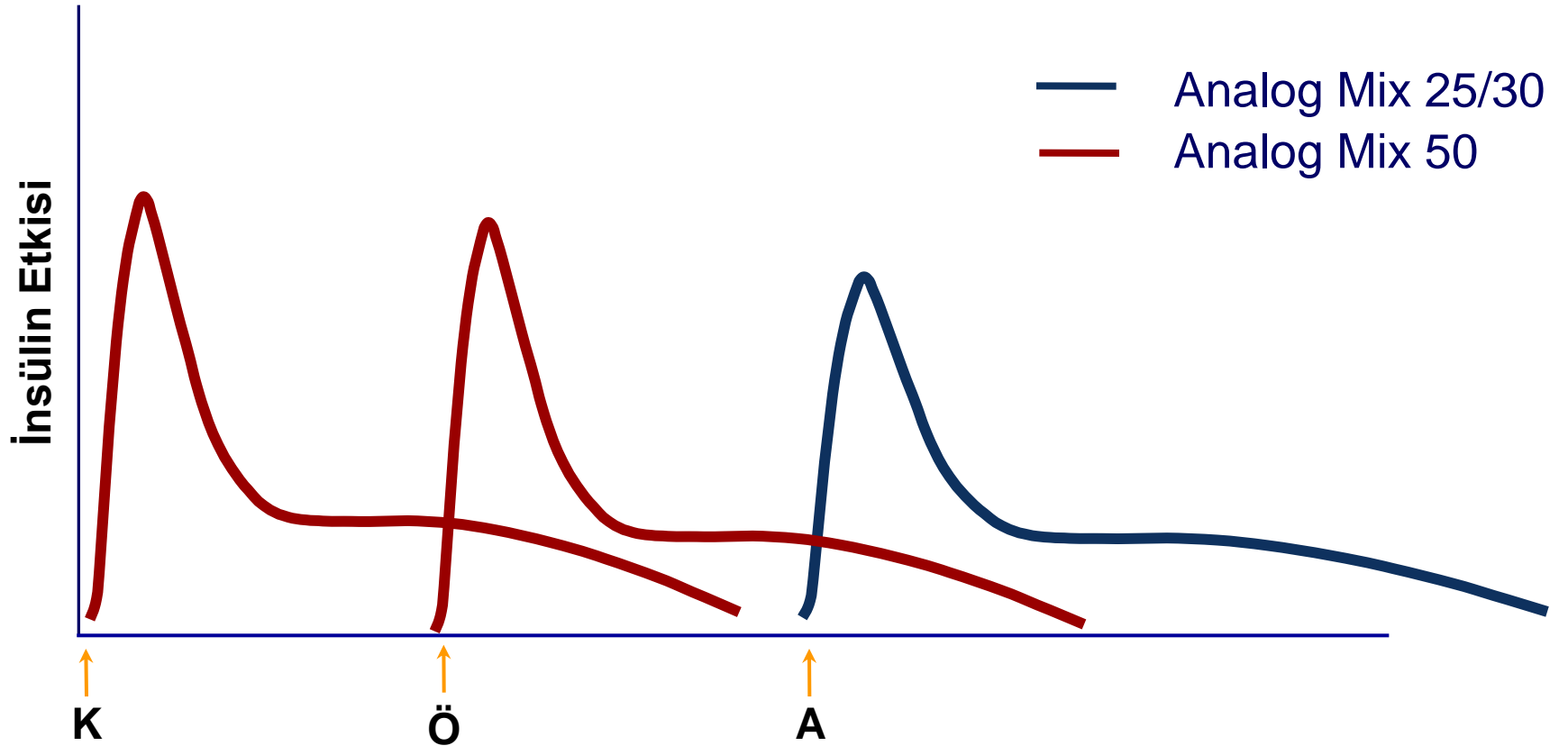
## Lispro (TID) vs Lispro Mix50 (TID) vs Tek Doz Glarjin: 2. Saat PP KŞ Dalgalanmaları



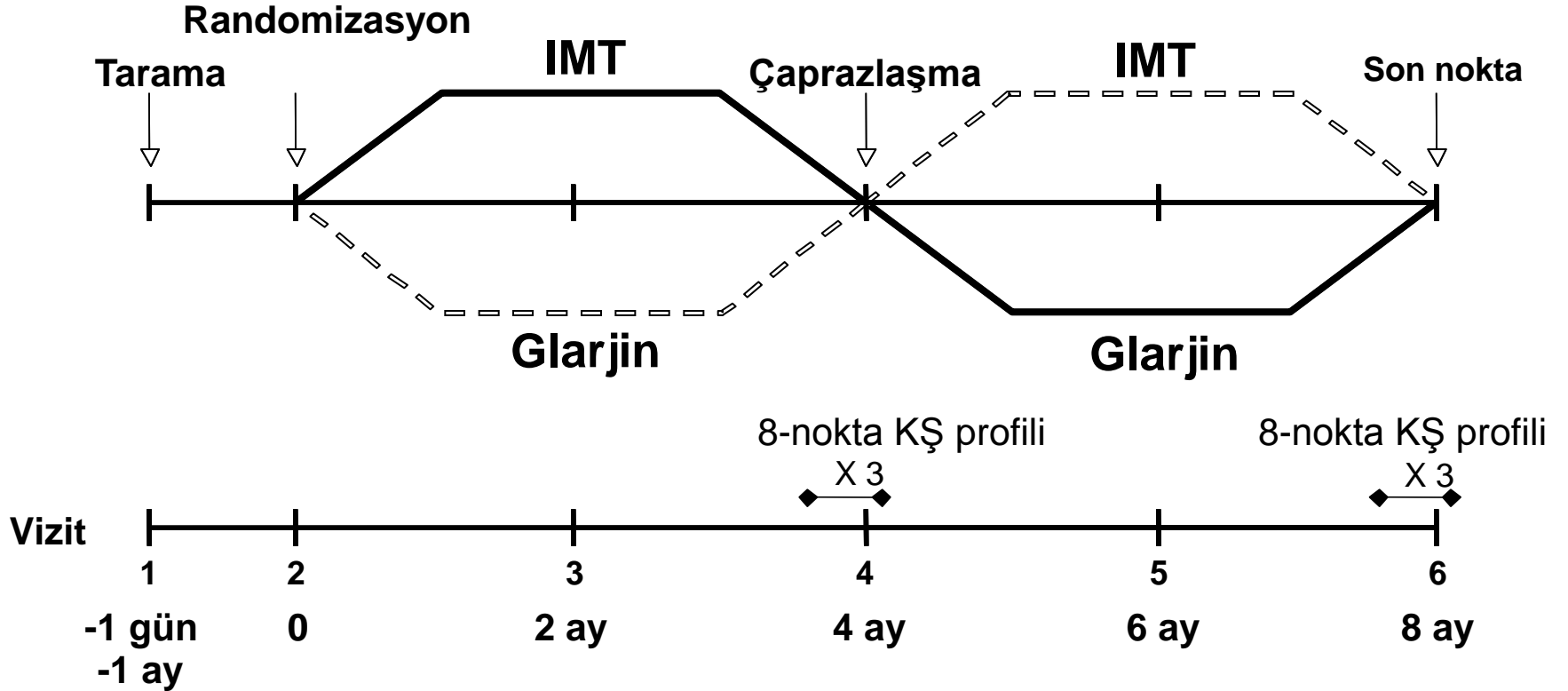
24 hf sonunda 2. saat PPKŞ dalgalanmaları Lispro veya Mix50 ile Glarjine göre belirgin olarak daha az



# Hazır Karışım Analoglarla Tedavi Rejimleri (İntensif Mixture Tedavisi)



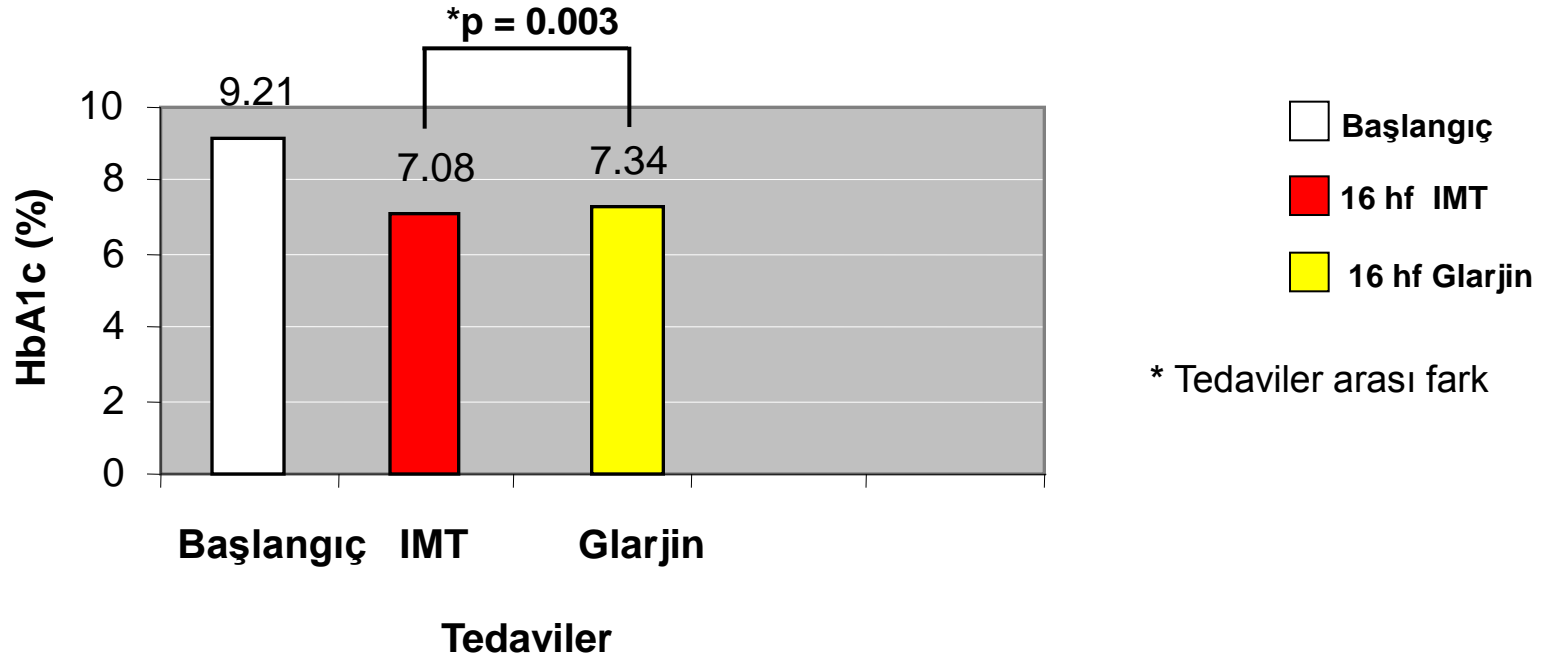
# İnsülin kullanmamış, OAD ile kontrol sağlanamamış T2DM hastalarında İntensif Mixture Tedavisi (Lispro Mix50-50-25) vs Glarjin



# İntensif Mixture Tedavisi (Lispro Mix50-50-25) vs Glarjin: HbA1c

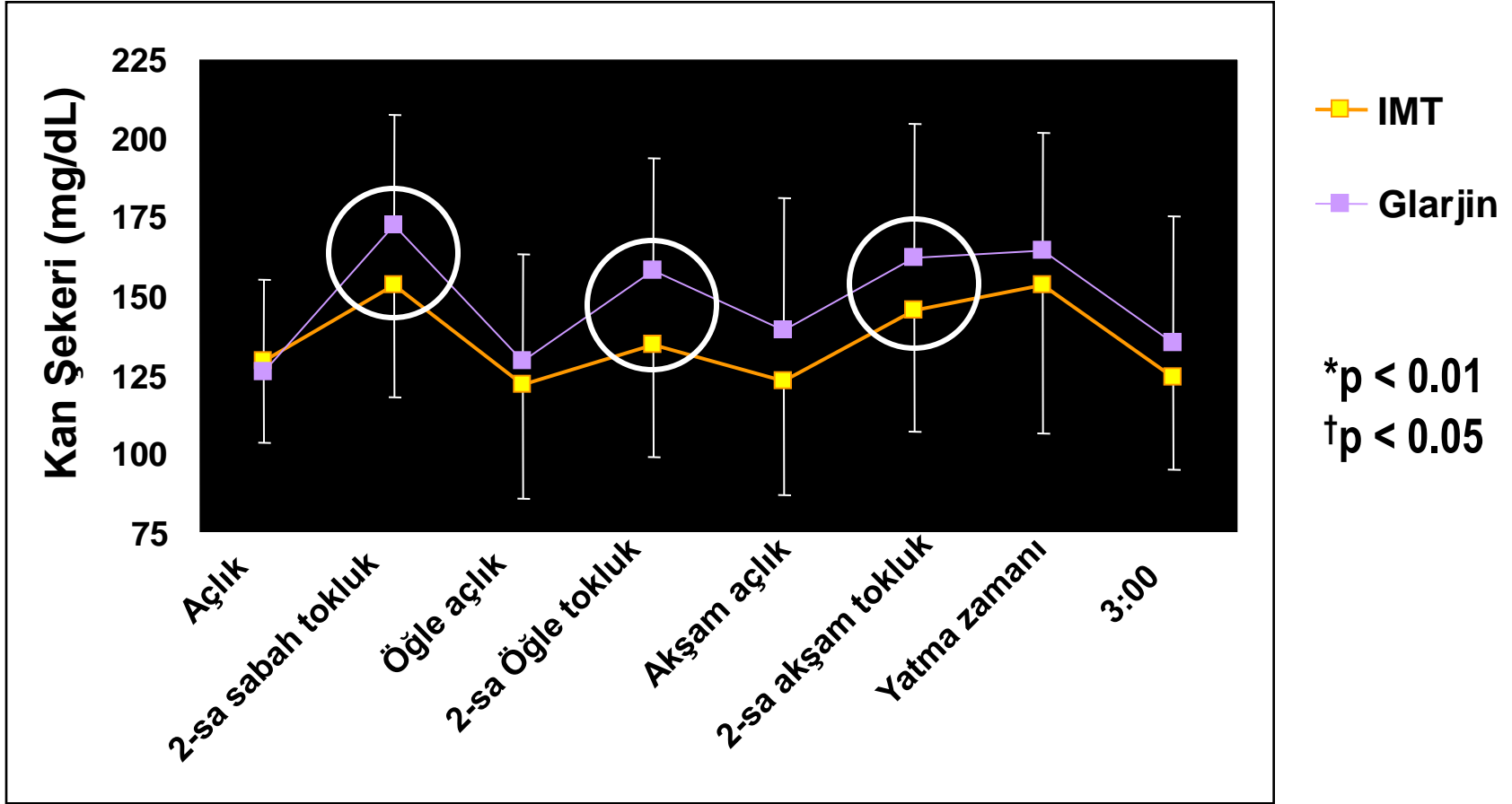
N=60 (n=31 IMT > Glarjin, n=29 Glarjin > IMT)

## HbA1c Başlangıç ve Son



Tedavi sonu insülin dozları: IMT  $0.35 \pm 0.26$  IU/kg vs. Glarjin  $0.28 \pm 0.21$  IU/kg,  $p=0.0107$

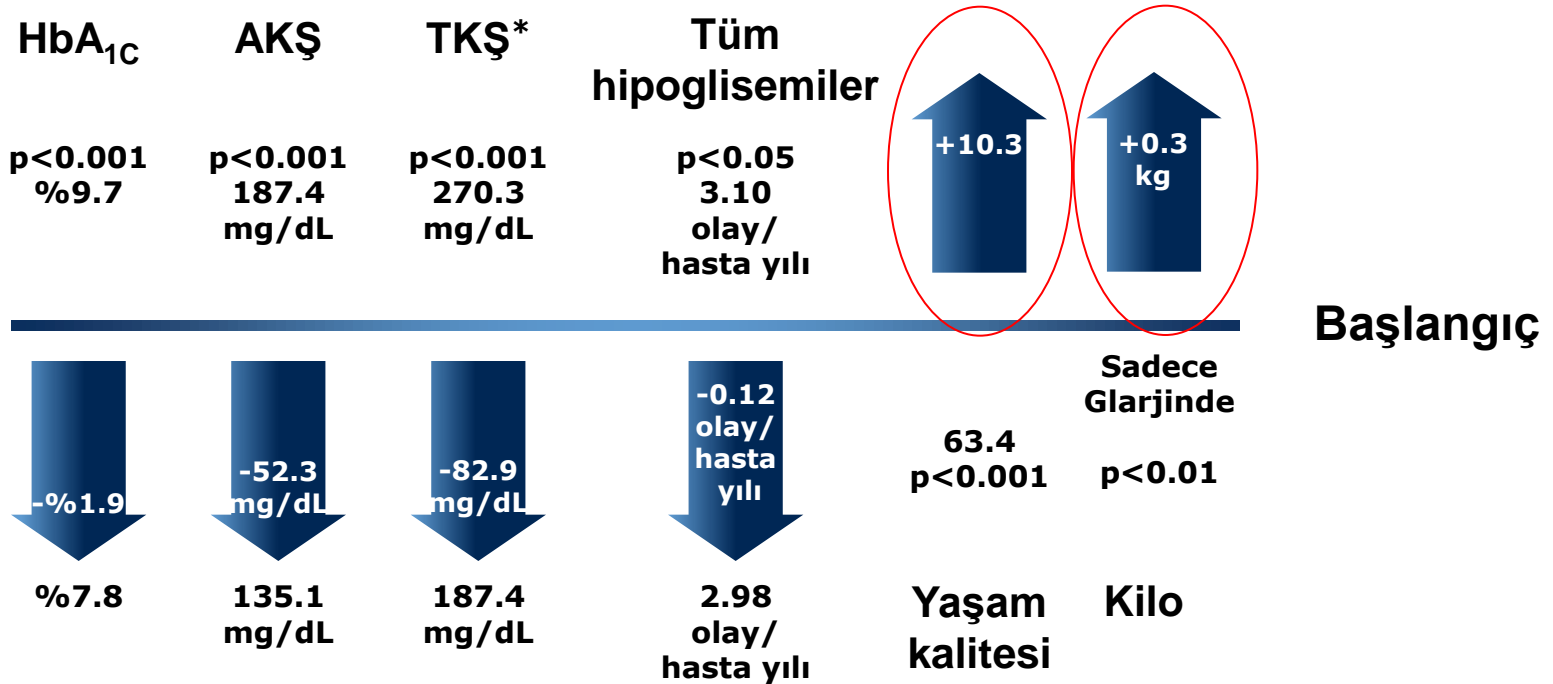
# İntensif Mixture Tedavisi (Lispro Mix50-50-25) vs Glarjin: Çalışma Sonundaki KŞ Profili



# İntensif Mixture Tedavisi (Lispro Mix50-50-25) vs Glarjin: Çalışma Sonu Hipoglisemi

	Glarjin n (%)	IMT n (%)	p-değeri
<b>Toplam Hipoglisemi</b>	33 (61.1)	48 (82.8)	0.01
<b>Toplam Hipoglisemi</b> (ölçülmüş KŞ≤54 mg/dL)	11 (20.4)	20 (34.5)	0.14
<b>Gece Hipoglisemisi</b> (hipoglisemi belirti bulguları veya KŞ≤72 mg/dL)	24 (44.4)	21 (36.2)	0.63
<b>Gece Hipoglisemisi</b> (ölçülmüş KŞ≤54 mg/dL)	4 (7.4)	9 (15.5)	0.24

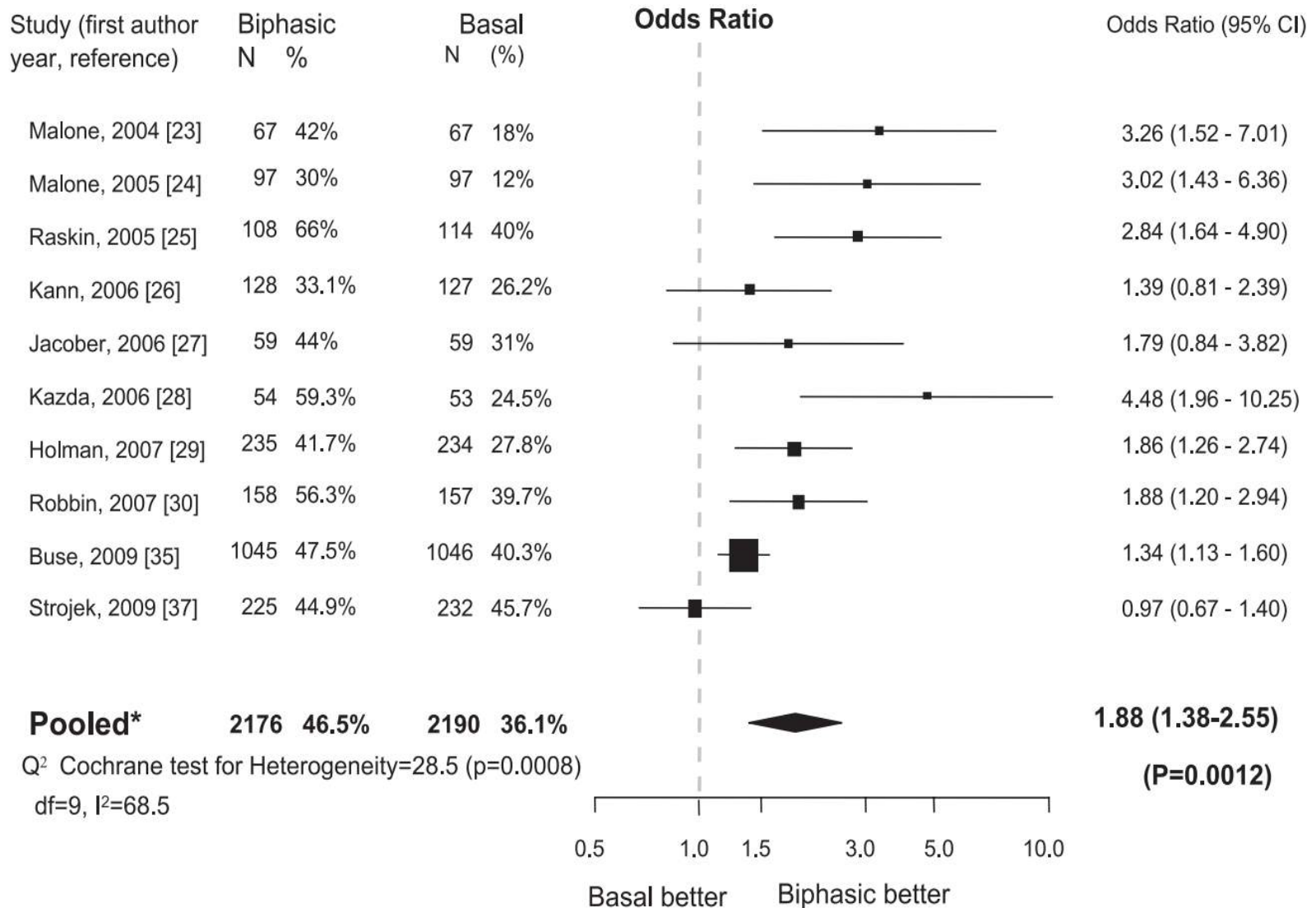
# A<sub>1</sub>chieve: Glarjin veya NPH'dan > BIAsp 30'a Geçildikten Sonra Glisemik Kontrol ve Yaşam Kalitesi



A<sub>1</sub>chieve gözlemsel çalışmasının alt analizi

\*Kahvaltı sonrası değerler gösterilmiştir, öğle yemeği sonrası ve akşam yemeği sonrası da anlamlıdır p<0.001

# Basal vs Premix : Meta-analiz sonuçları (Glisemik hedeflere ulaşan hasta oranları açısından)



# Bazal vs Karışım İnsülin:

## Özet

- Karışım insülinler daha iyi tokluk şeker kontrolü sağlıyor
- Daha iyi HbA1c kontrolü sağlıyor
- Daha az noktürnal hipoglisemi yapıyor
- Daha fazla ölçülmemiş, minör, toplam hipoglisemiye neden oluyor
- Daha fazla kilo aldırıyor

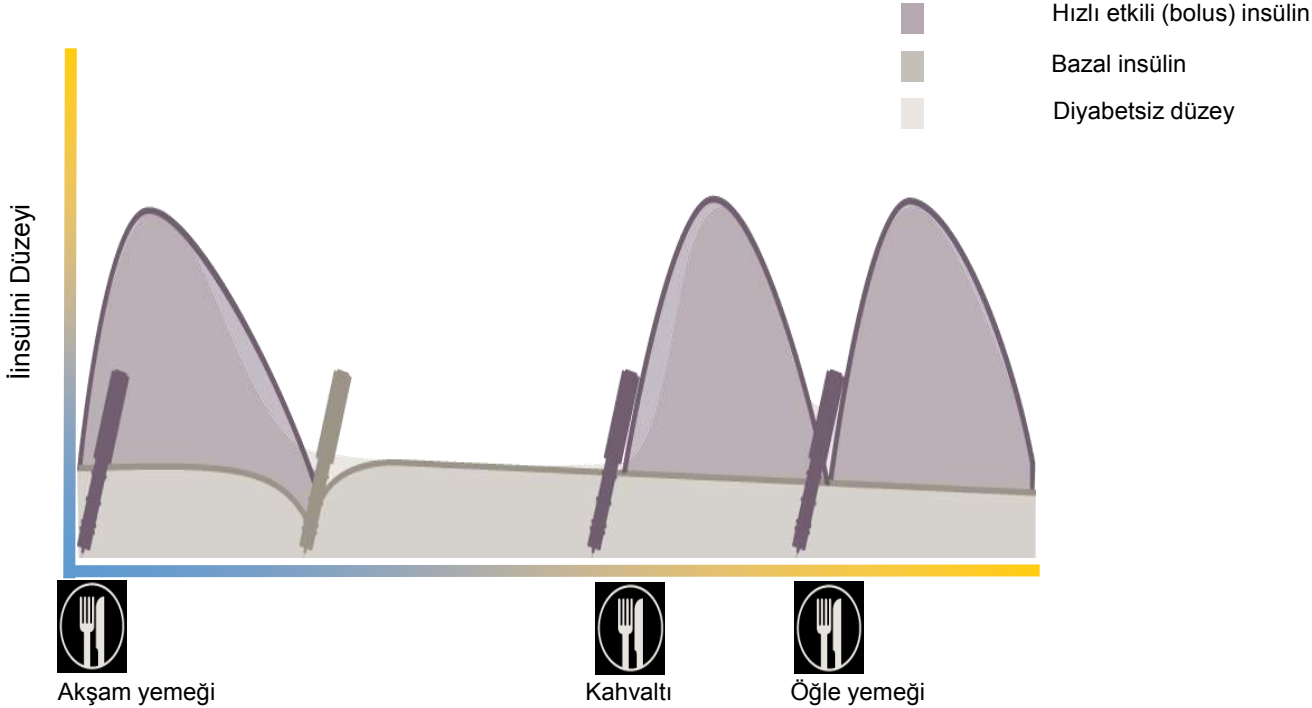


# **Bazal-Bolus vs Karışım Analog İnsülin**

# T2DM'da Enjeksiyon Sıklığı Arttıkça Tedavi Uyumu Kötüleşmektedir

## Bazal bolus:

3 öğünü kapsamak için gereken: 2 insülin | 2 kalem | 4 enjeksiyon/gün



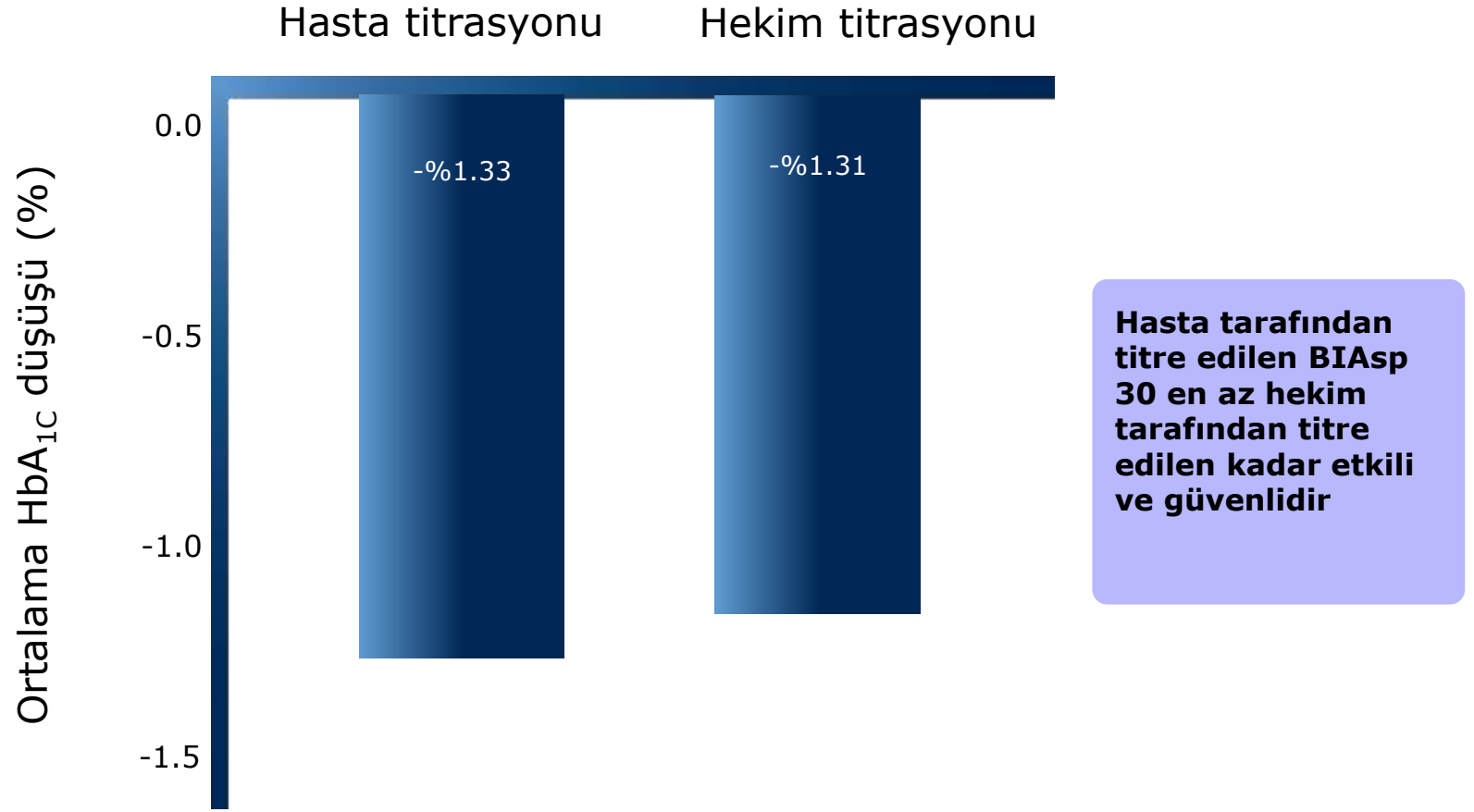
Günde 3'ten fazla enjeksiyon ADA/EASD'ye göre:

**son derece karmaşıktır**

İnsülin kullanan deneyimli hastalar için bile

**çok zorlayıcıdır**

# BIAsp 30 ile hasta titrasyonu ve hekim titrasyonu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır



# İnsülin Naive Tip 2 Diyabetiklerde Tedavi Uyumu

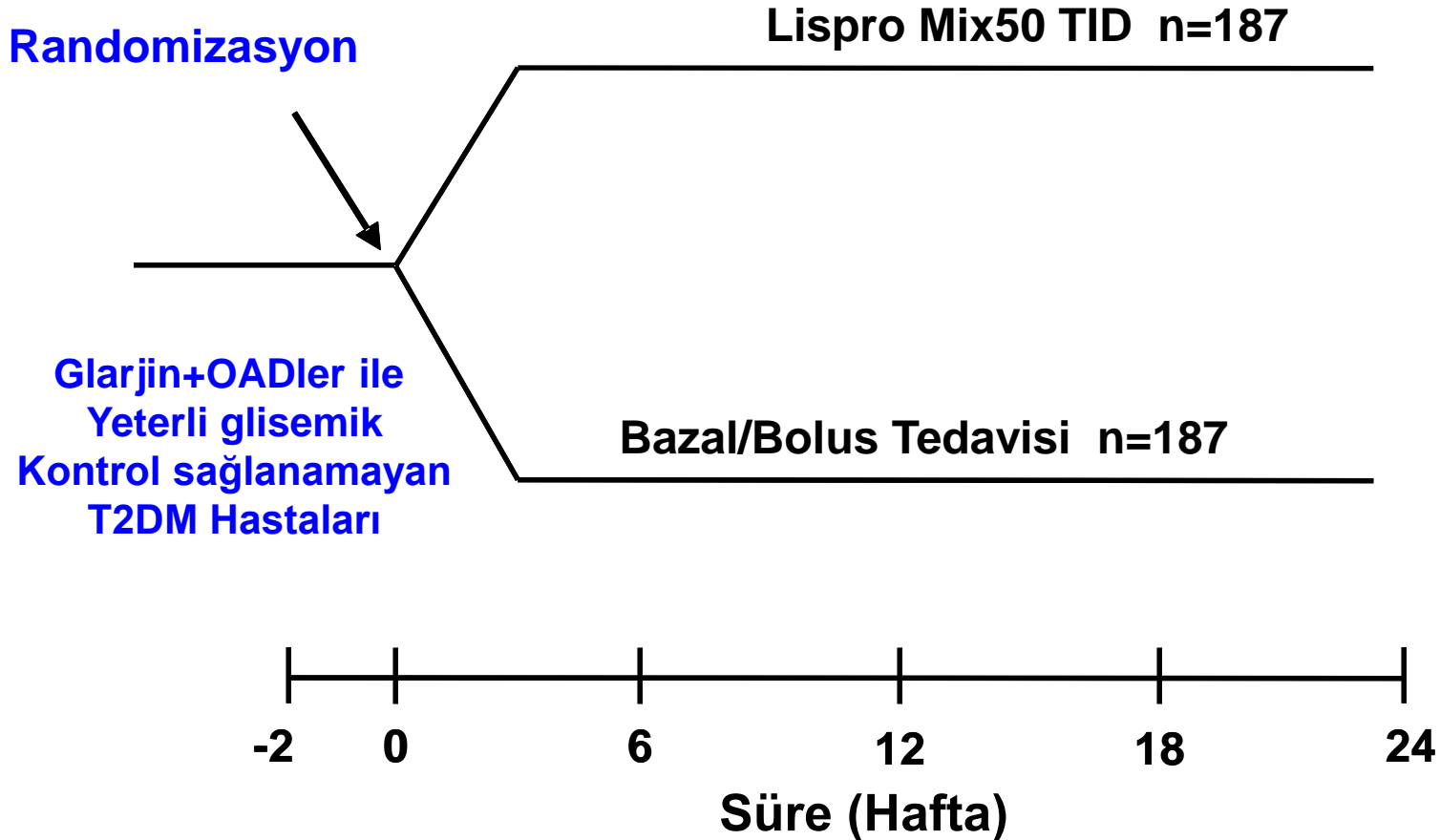
Hastaların %27'si insülin doz ya da dozlarını atlıyor

- Doz atlayanların :
  - **%61.3'ü bazal bolus**
  - %22.7'si premix
  - %15.9 bazal

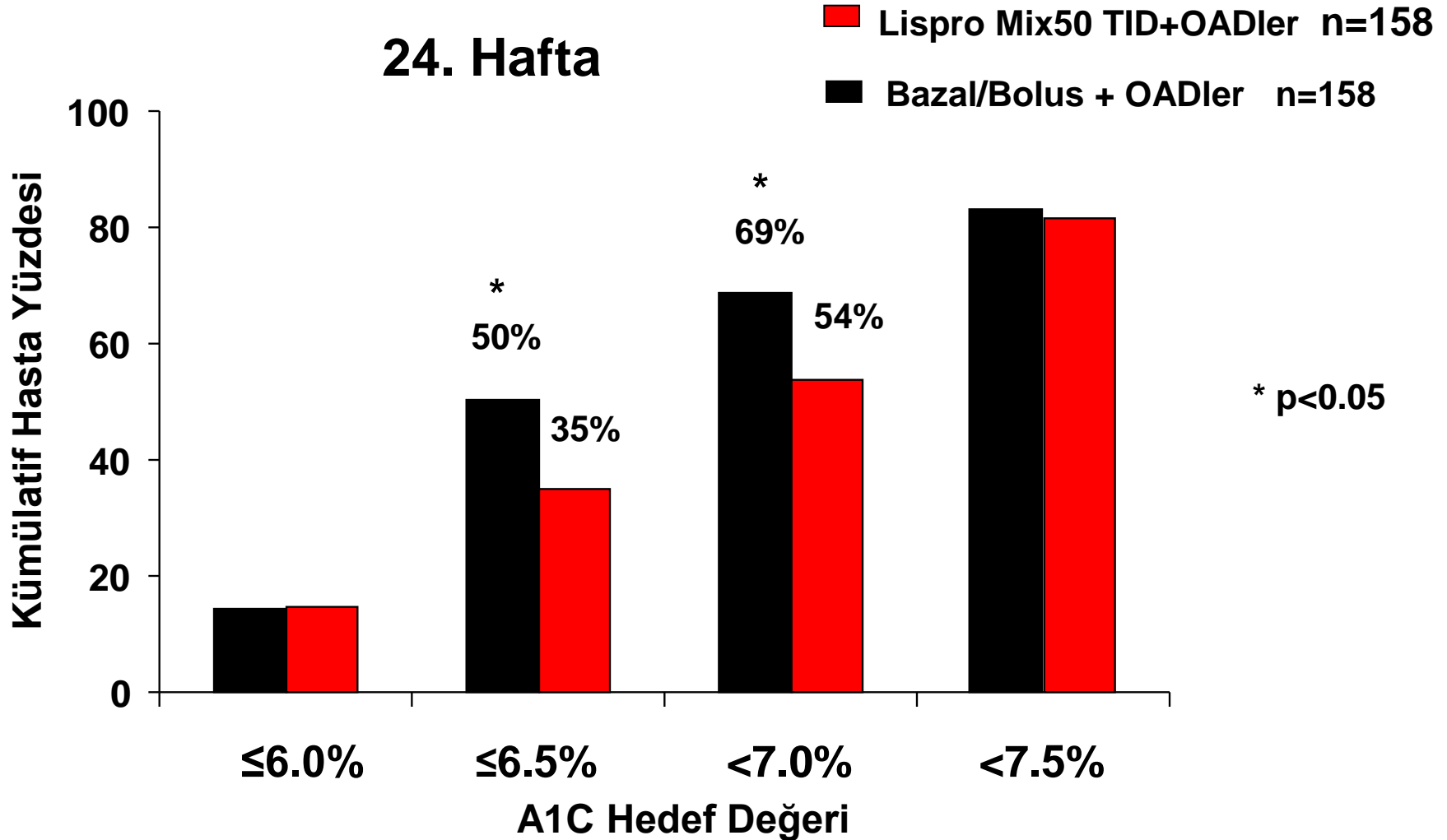
Hastaların %9.4'ü insülin tedavisini günlerce kullanmıyor (2-5 gün)

- 2-5 gün kullanmayanların :
  - **%52'si bazal bolus**
  - %29'u bazal
  - %19'u premix

# Lispro Mix50 TID ile Bazal/Bolus (Glarjin/Lispro) Karşılaştırılması: Çalışma Tasarımı



# Lispro Mix50 TID vs Bazal/Bolus (Glarjin/Lispro): HbA1c Hedeflerindeki Hasta %'leri

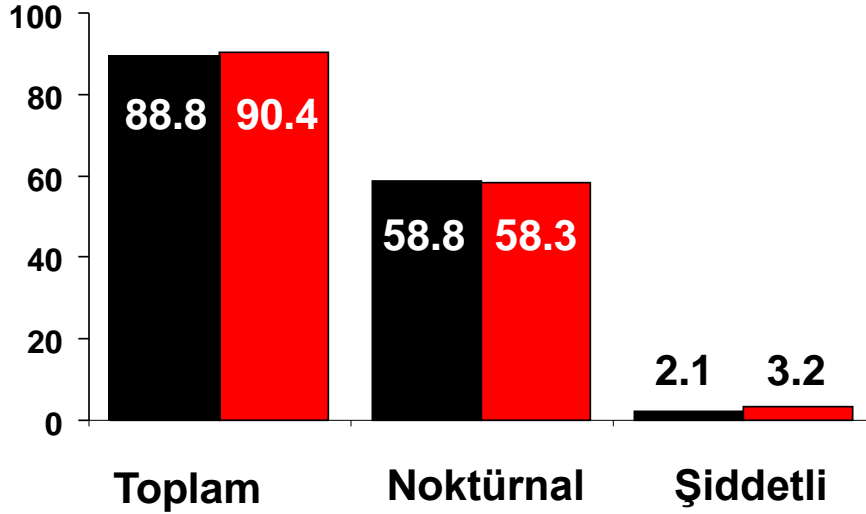


AKŞ hedefine ulaşamayanlarda akşam Mix25 lispro tedavisine geçildi (%55)

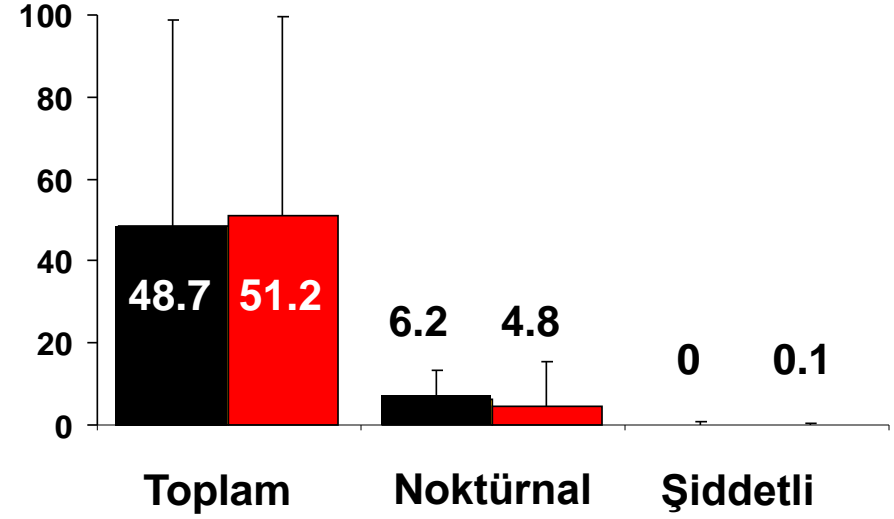
# Lispro Mix50 TID vs Bazal/Bolus (Glarjin/Lispro) : KŞ Ölçümü Yapılmamış Semptomatik Hipoglisemi

■ Lispro Mix50 TID+OADler n=158  
■ Bazal/Bolus + OADler n=158

İnsidans (% Hasta)

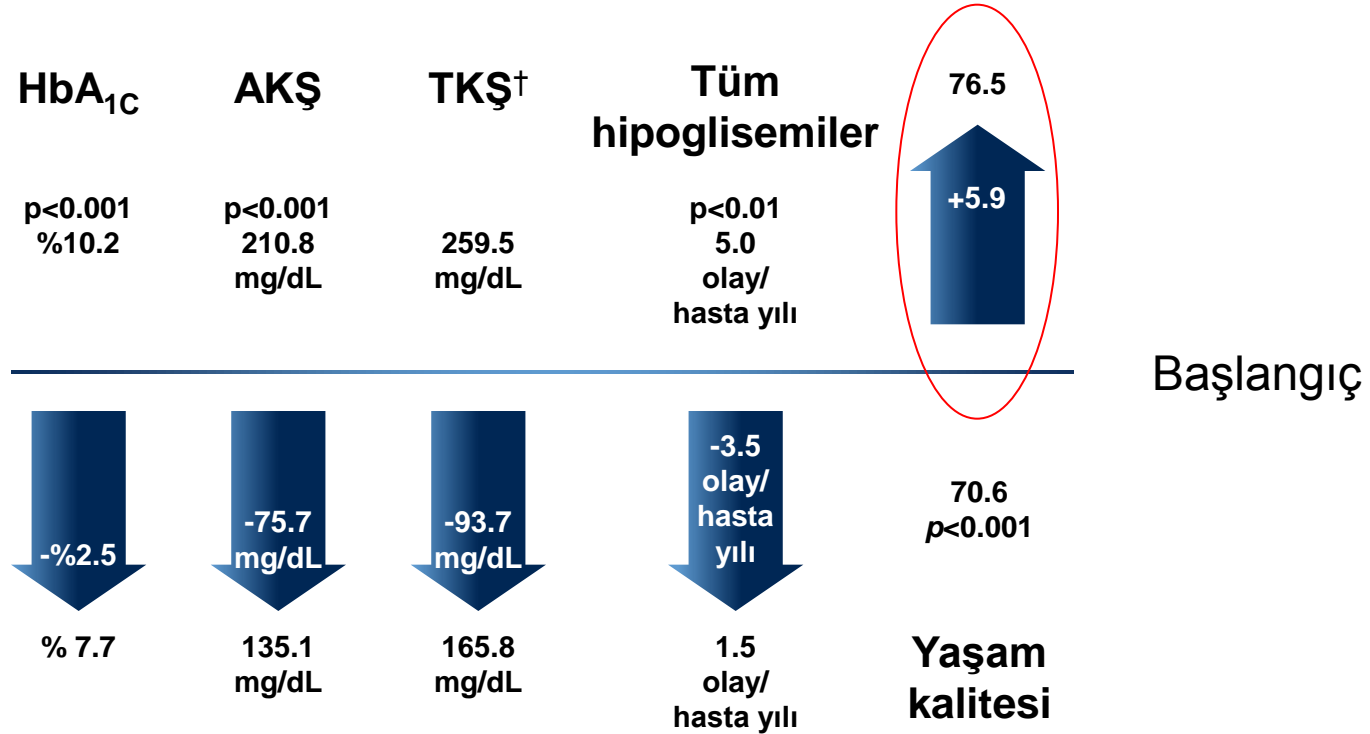


Oran (olay/yıl/hasta)



Anlamlı farklılık gözlenmedi

# A<sub>1</sub>chieve: Bazal Bolus'dan > BIAsp 30'a Geçildikten Sonra Glisemik Kontrol ve Yaşam Kalitesi



A<sub>1</sub>chieve gözlemsel çalışmasının alt analizi

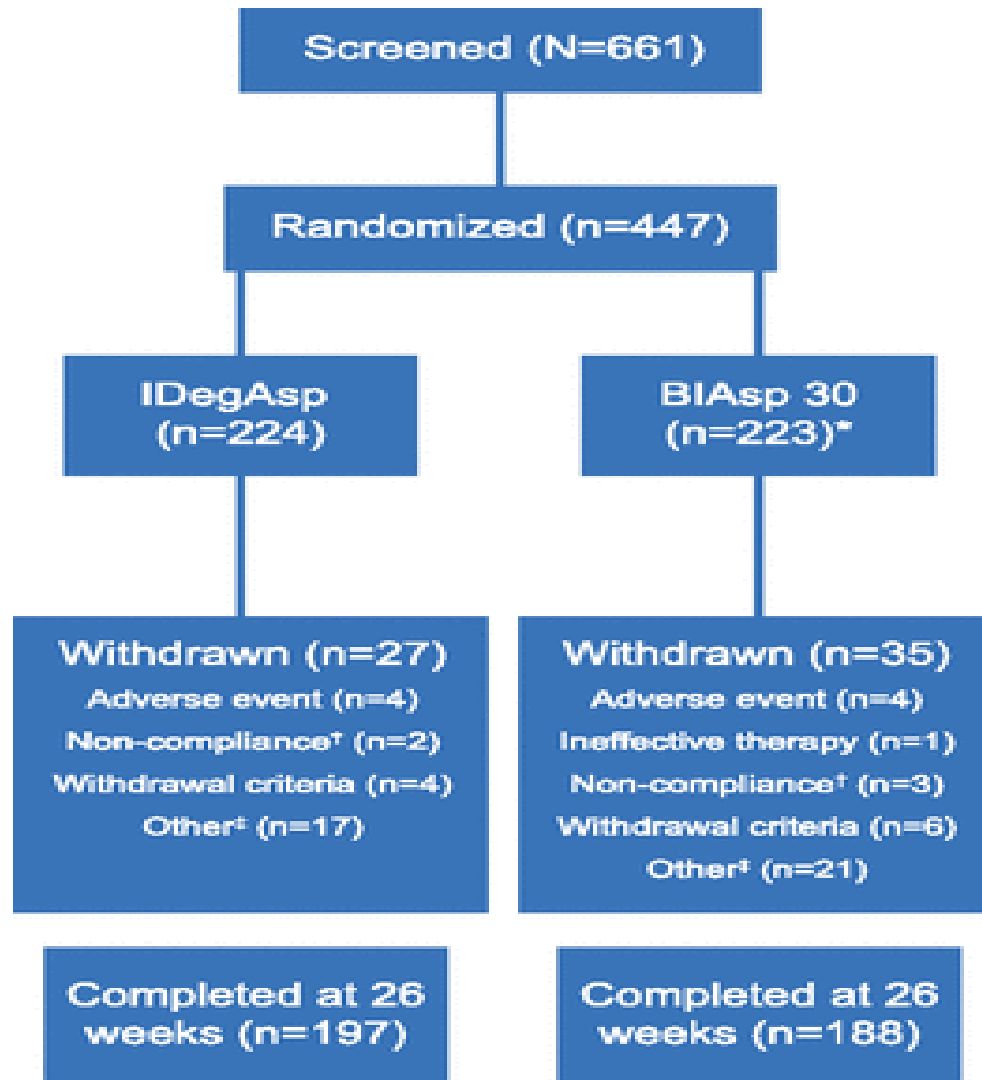
\*24 hafta sonunda glarjin bazlı bir bazal bolus rejimden BIAsp 30 tedavisine geçilmesi ile.

†Öğle yemeği sonrası ve akşam yemeği sonrası da anlamlıdır (73.8 ve 59.4 mg/dL düşüş, sırasıyla)

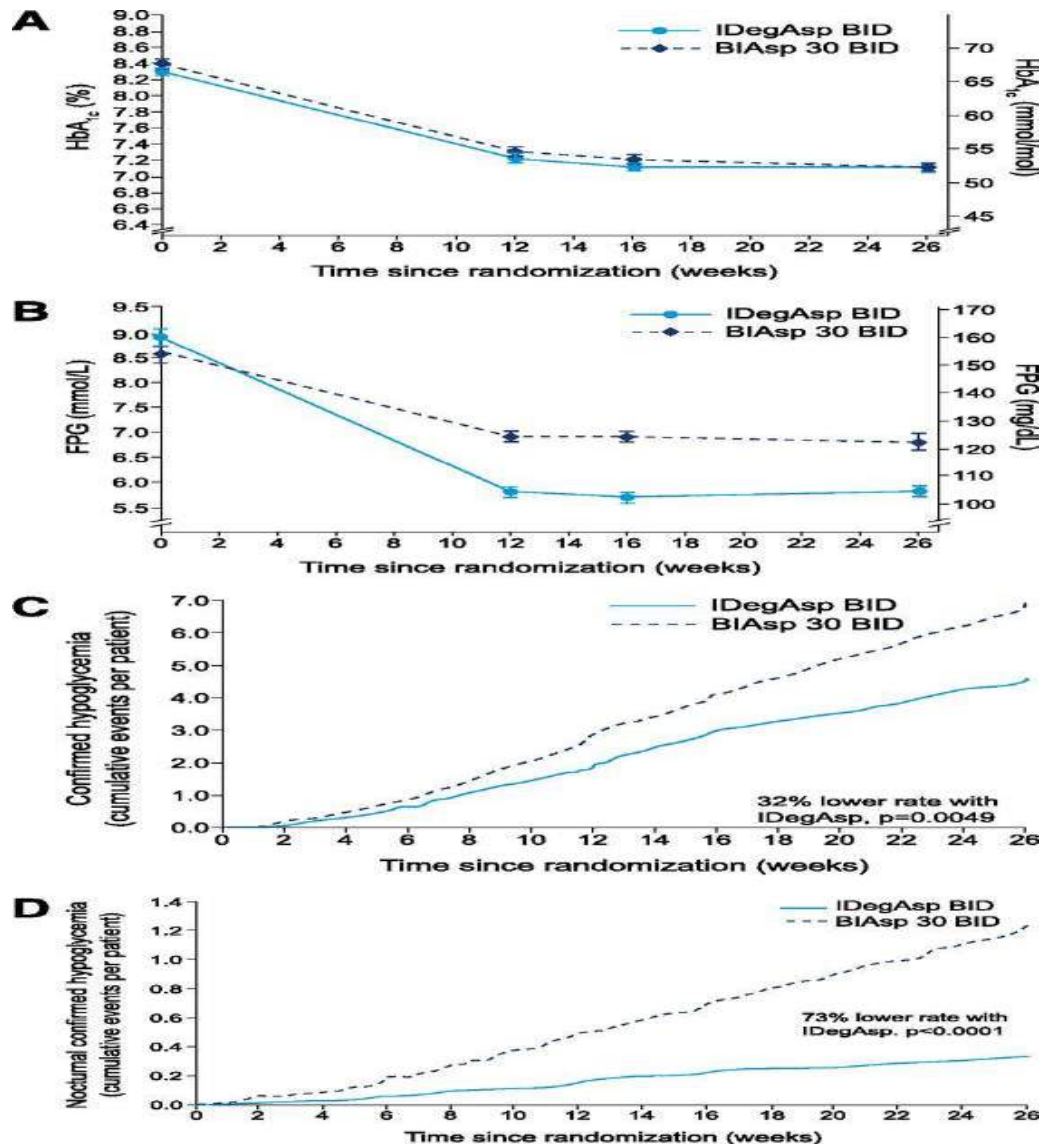


**Yeni Sınıf Karışım İnsülin:  
İnsülin Degludeg/Aspart(70/30)**

# Karışım İnsülin ile Kontrol Edilememiş T2DM da IDegAsp30 BID vs BiAsp30



# Karışım İnsülin ile Kontrol Edilememiş T2DM da IDegAsp30 BID vs BiAsp30



# **Kılavuzlarda Hazır Karışım İnsülinler**

# Meta-analiz: Bazal bolus vs Karışım İnsülin

Endocrine (2016) 51:417–428

DOI 10.1007/s12020-015-0718-3

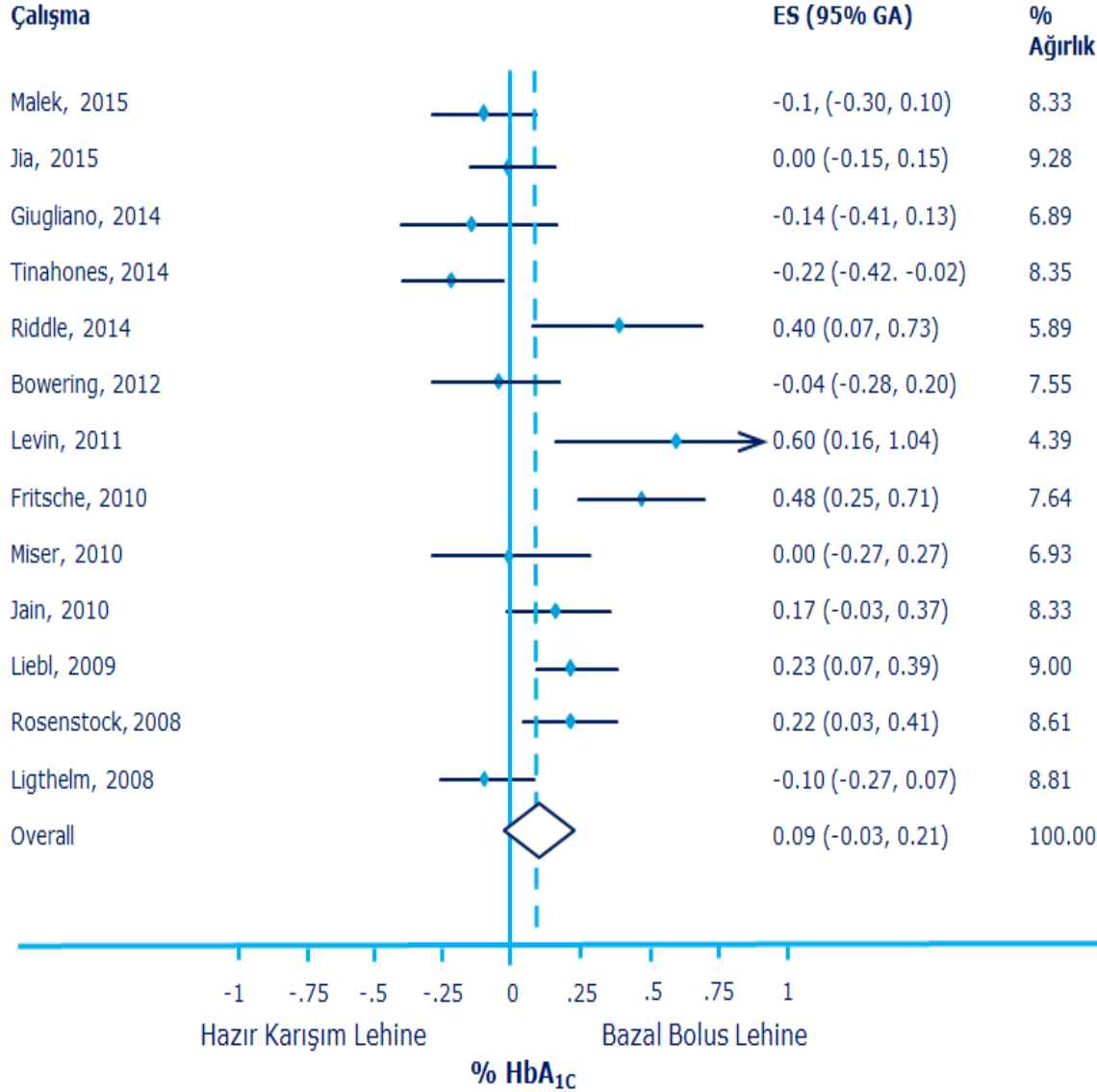
---

META-ANALYSIS

## Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

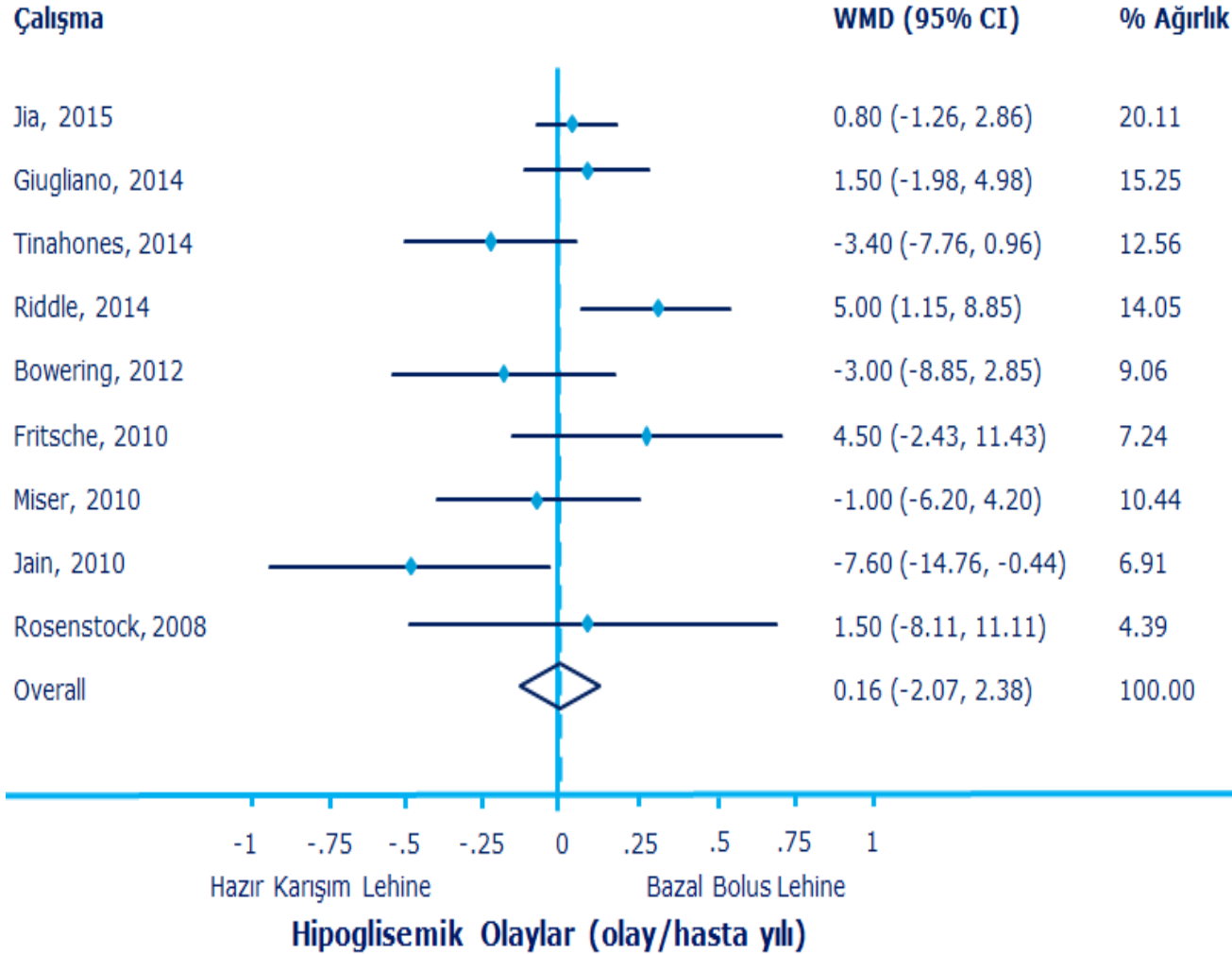
Dario Giugliano<sup>1</sup> · Paolo Chiodini<sup>2,4</sup> · Maria Ida Maiorino<sup>3</sup> · Giuseppe Bellastella<sup>1</sup> · Katherine Esposito<sup>3</sup>

# HbA<sub>1c</sub> değişimi



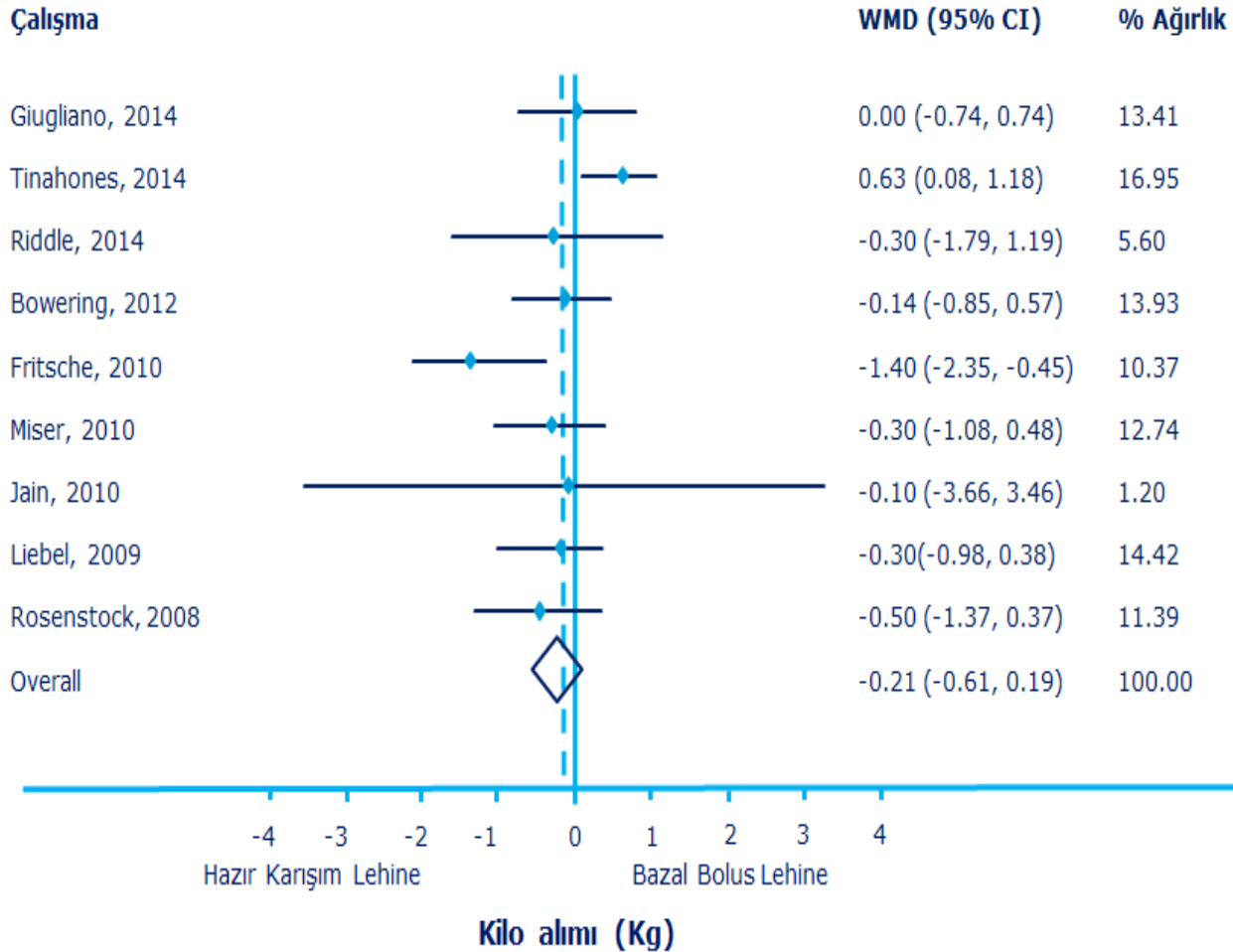
Bazal bolus ve karışım tedavileri arasında başlangıca göre **ortalama HbA<sub>1c</sub> düşüşü** açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (-%1.47 vs -%1.56)

# Hipoglisemi riski



Bazal bolus ve karışım tedavileri arasında başlangıca göre **hipoglisemik olay sayısı** açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (12.2 vs 12.1)

# Kilo değişimi



Bazal bolus ve karışım tedaviler arasında başlangıca göre **kilo alımı** açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (2.2 kg vs 2.4 kg)



# ADA Kılavuz Ekibine Mektup: Giugliano *et al.*

COMMENT ON AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

Approaches to Glycemic Treatment.  
Sec. 7. In *Standards of Medical Care  
in Diabetes—2016*. *Diabetes Care* 2016;  
39(Suppl. 1):S52–S59

*Diabetes Care* 2016;39:e86–e87 | DOI: 10.2337/dc15-2829

*Dario Giugliano,<sup>1</sup>  
Maria Ida Maiorino,<sup>2</sup>  
Giuseppe Bellastella,<sup>1</sup> and  
Katherine Esposito<sup>2</sup>*

## ADA Kılavuz Ekibine Mektup: Giugliano *et al.*

### Günde 2 enjeksiyon

Bazal insüline; GLP-1 RA eklenmesi, bir doz kısa etkili insülin eklenmesi ve günde iki defa karışım insüline geçilmesi **eşit kanıt düzeyine sahiptir ve eşit öneri düzeyiyle önerilmelidir**

### Günde $\geq 3$ enjeksiyon

Meta-analiz sonuçlarına göre **bazal bolus tedavinin etkililiği karışım tedavilerden farklı değildir** ve ek olarak benzer hipoglisemik olaylar, benzer kilo değişimi ve benzer günlük insülin dozu profillerine sahiptirler. **Bazal plustan sonra bazal bolus, 2x1 karışımından sonra 3x1 karışım intensifikasyon önerilmelidir**

**Dörtlü bazal bolus ya da günde 3 defa karışım tedavi kullanmasına rağmen **hedeflere ulaşamayan hastalar için öneri ihtiyacı** bulunmaktadır**

# ADA Kılavuz Ekibinden Cevap: Herman *et al.*

RESPONSE TO COMMENT ON AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

Approaches to Glycemic Treatment.  
Sec. 7. In *Standards of Medical Care  
in Diabetes—2016*. *Diabetes Care*  
2016;39(Suppl. 1):S52–S59

*Diabetes Care* 2016;39:e88–e89 | DOI: 10.2337/dci16-0003

*William H. Herman,<sup>1</sup> Rita R. Kalyani,<sup>2</sup>  
Deborah J. Wexler,<sup>3</sup>  
David R. Matthews,<sup>4</sup> and  
Silvio E. Inzucchi<sup>5</sup>*

# ADA Kılavuz Ekibinden Cevap: Herman *et al.*

## Günde 2 enjeksiyon

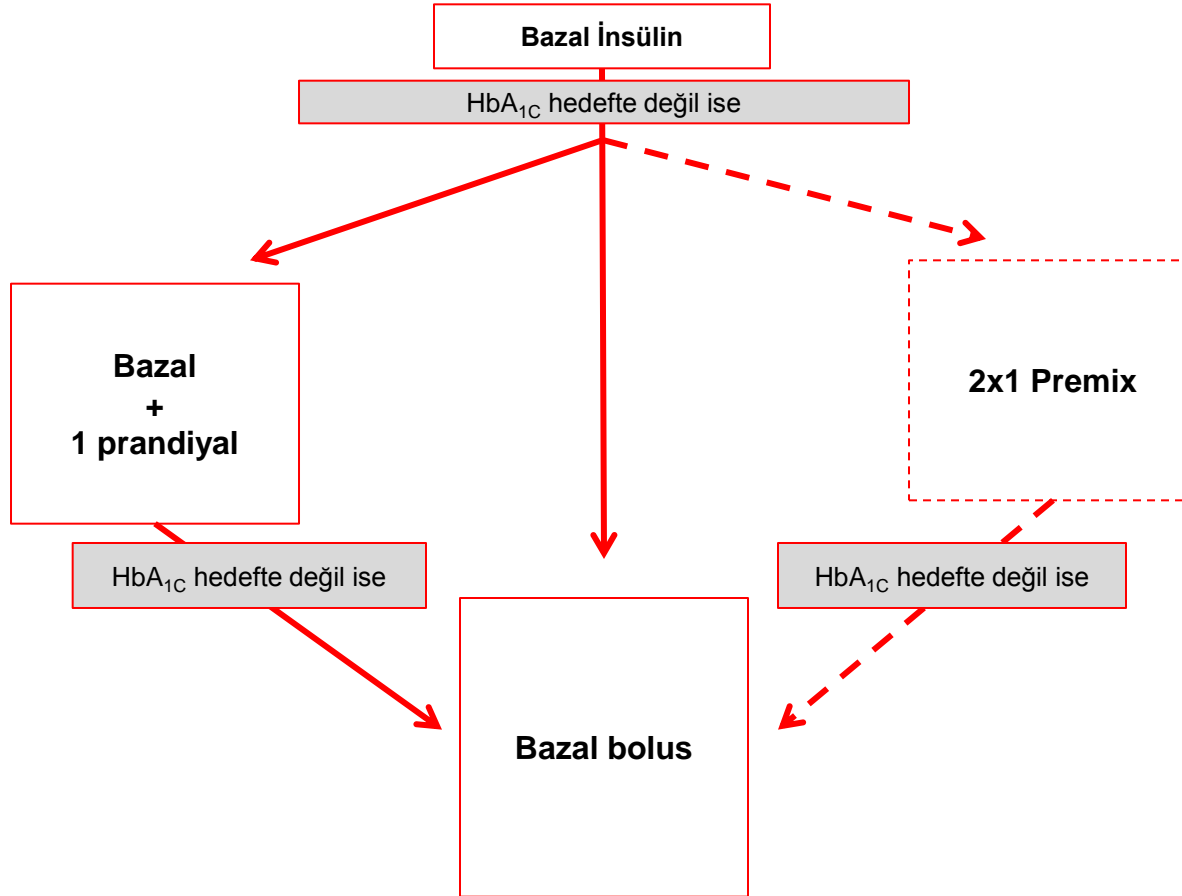
- İntensifikasyon için 3 opsiyon olduğuna katılıyoruz (bazal + prandiyal, 2x1 karışım ve bazal + GLP-1 RA)

## Günde $\geq 3$ enjeksiyon

- Yeni kanıtın günde üç doza kadar premix rejimler ile günde dört enjeksiyona kadar bazal bolus rejimler arasında etkililik, kilo alımı ve hipoglisemik olaylar açısından **fark olmadığını** gösterdiğine katılıyoruz
- **Fig 7.2'nin günde üç doz karışım rejimleri içerecek şekilde revize edileceğini öngörüyoruz**

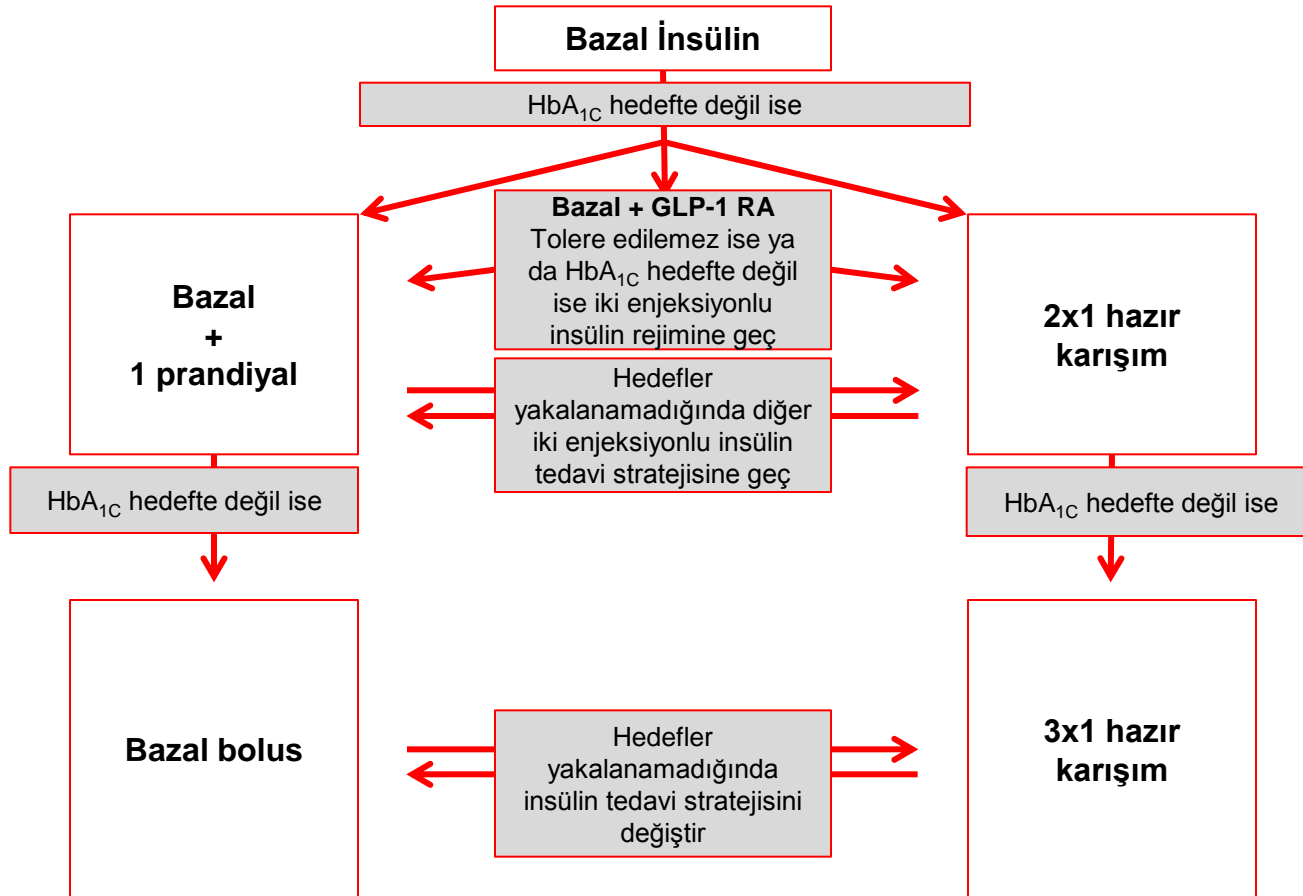
- Dörtlü bazal bolus ya da günde 3 defa karışım tedavi kullanmasına rağmen hedeflere ulaşamayan hastalar için rejim değişikliği yapılmalıdır
- Başarısız olmuş tedavi rejimden diğerine geçmek en az tedavi rejiminin kendisi kadar önemli olabilir

# ADA Kılavuzu – 2016 (Fig 7.2)



kesik çizgiler : zayıf kanıt düzeyi

# ADA Kılavuzu – 2017 (Fig 8.2)



# Uluslararası Kılavuzlar İnsülin Tedavisine Başlangıçta Karışım İnsülini Önermektedir

## IDF Kılavuzu

- ✓ Premix insülin 1x1
- ✓ Premix insülin 2x1
- ✓ Bazal insülin 1x1

## NICE Kılavuzu

- ✓ Premix insülin 1x1
- ✓ Premix insülin 2x1
- ✓ Bazal insülin 1x1

## CDA Klinik Uygulama Kılavuzu

- ✓ Premix insülin 1x1
- ✓ Premix insülin 2x1
- ✓ Bazal insülin 1x1

## Avustralya Diyabet Kılavuzu

- ✓ Premix insülin 1x1
- ✓ Bazal insülin 1x1

# IDF Tip 2 Diabetes Mellitus Algoritması-2012

## Yaşam tarzı değişiklikleri

Sonra, her adımda, eğer hedefe ulaşılmadıysa (genellikle  $HbA_{1c} < 7\%$ ):

Birinci basamağa geçmeyi düşün

Metformin

Sülfonilüre veya  
 $\alpha$  - Glukozidaz inhibitörü

İkinci basamağa geçmeyi düşün

Sülfonilüre

Metformin  
(eğer ilk seçenek değilse)

Veya

$\alpha$  - Glukozidaz inhibitörü  
veya DPP-4 inhibitörü veya  
Thiazolidinedion

Üçüncü basamağa geçmeyi düşün

Bazal insülin veya  
Premix insülin

Veya

$\alpha$  - Glukozidaz inhibitörü  
veya DPP-4 inhibitörü veya  
Thiazolidinedion

Veya

GLP-1 agonisti

Dördüncü basamağa geçmeyi düşün

Bazal +  
hızlı etkili insülin

Veya

Bazal insülin veya  
Premix insülin  
(sonra bazal + hızlı etkili)



Klasik yaklaşım



Alternatif yaklaşım



# TEMĐ Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavi Algoritması - 2016

