

Bazal insülinler

Prof. Dr. Zeynep Oşar Siva
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Bazal insülin adayı hasta kimdir?

- **Tip 1 DM**
 - **Yeni tanılı tip 2 DM:**
 - Ciddi hiperglisemi/katabolik semptomlar ve/veya
 - AKŞ 300-350 ve A1c %10-12
 - **Bilinen tip 2 DM:**
 - OAD ve/veya noninsülin enjektabl tedavi ile kontrol altında bulunmayan
 - Stres koşullarında insülin gereken
 - **GDM**
-

İdeal bazal insülin nedir?

- Piksiz
 - **Uzun** etkili ve tek dozda kullanımı yeterli
 - Emilim değişkenliği olmayan
 - PK/PD özellikleri **stabil** ve tekrarlanabilir
 - Glisemik etkinliği yeterli ve **tekrarlanabilir**
 - Hipoglisemi riski **düşük**
 - Yan etkisi olmayan
-

İnsan insülininin etkisi nasıl uzatılır?

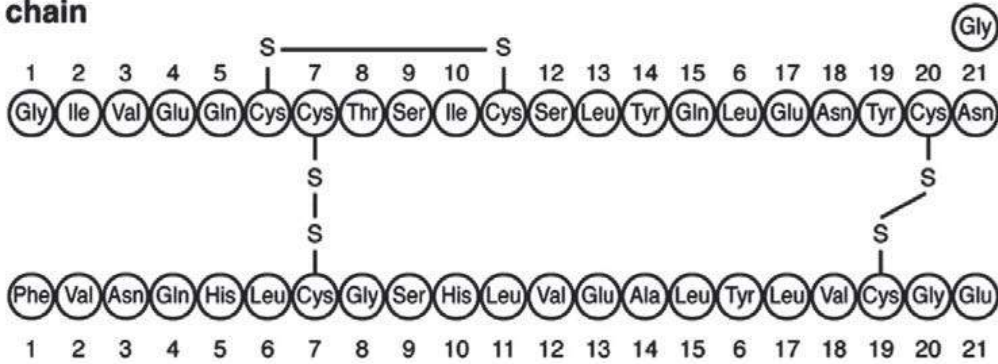
- **Re-formülasyon:** Protamin, Zn, Co, yüksek konsantrasyonda Zn kullanımı, vb.
 - **Presipitasyon:** İzo-elektrik noktanın değiştirilmesi ile subkutan nötral ortamda presipitasyon
 - **Albumine bağlanma**
 - **Formülasyonun konsantrasyonunu arttırma**
 - **PEGilasyon**
 - **Non-glukozile insan IgG Fc fragmanı ile konjugasyon.....**
-

Bazal Etkili İnsülinler

- **Zn ve protamin kullanımı:**
 - NPH: 5:1 insülin:protein
 - Lente
 - Co(III) insulin
- **Presipitasyon:**
 - Novosol Basal
 - Glargin
- **Albumine bağlanma:**
 - Detemir
 - Degludeg
- **Formülasyonun konsantrasyonunu arttırma**
 - U500R
 - Glargin U300
 - Degludeg U200
- **Biyobenzerler**
 - Basaglar...
- **PEGilasyon**
 - PEGLispro

Insulin

A chain



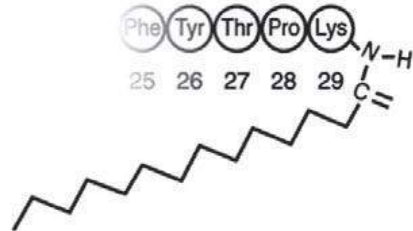
izoelektrik nokta pH 6.7,
 asidik pH da solubl

B chain



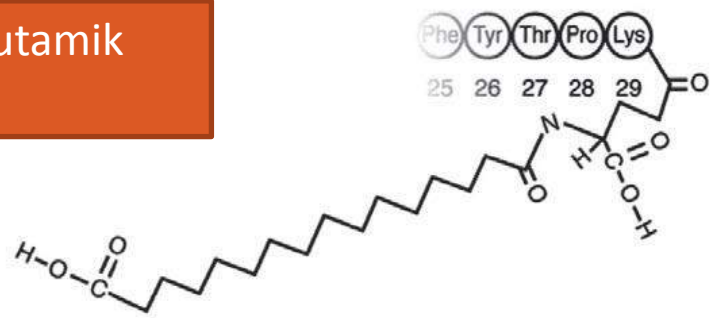
Glargine

14-karbon myristik yağ asidi



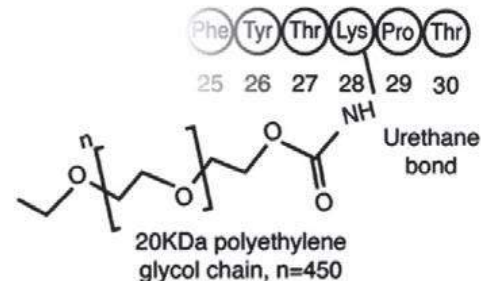
Detemir

16-karbon yağ diasidi - glutamik asit spacer ile



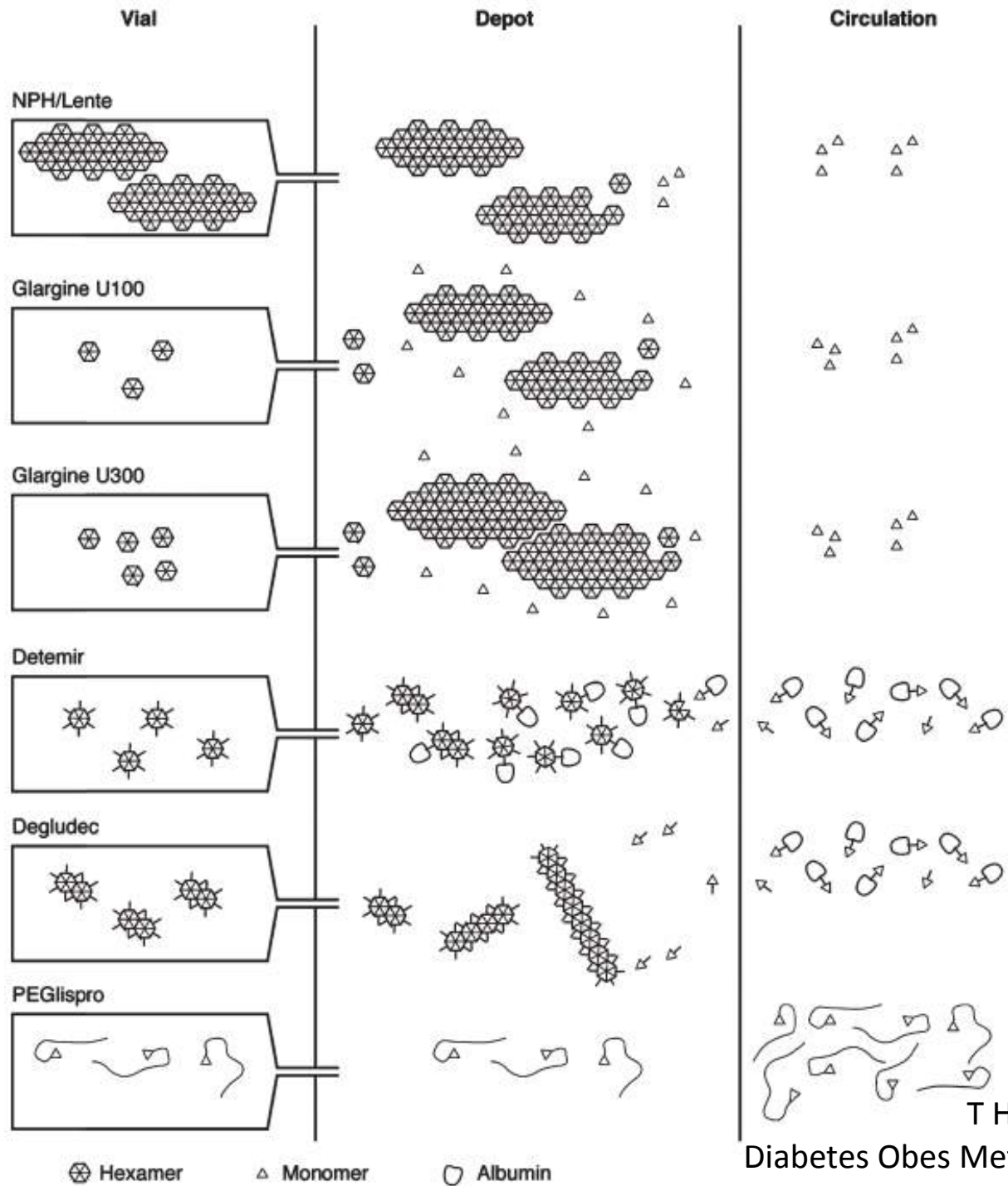
Degludec

Polietilenglikol zinciri ürethan bağı ile



PEGlispro

T Heise and C Mathieu.
 Diabetes Obes Metab 2017; 19(1):3–12



REVIEW

How Can a Good Idea Fail? Basal Insulin Peglispro [LY2605541] for the Treatment of Type 2 Diabetes

Araceli Muñoz-Garach · María Molina-Vega · Francisco J. Tinahones

the liver). Clinical results showed superior efficacy with lower HbA1c values and a reduction in hypoglycaemia, in particular nocturnal hypoglycaemia. However, some safety findings warranted further investigation including a small but significant increase in triglycerides and transaminases. In addition, a number of patients experienced local reactions at the injection site. Eli Lilly, the developer of BIL, announced that further development of BIL will be abandoned because of the considerable time and investment that would be needed to clarify these issues.

Bazal etkili insülinler ve etki süreleri

	Glargin U100 ve Biyobenzerler	Detemir	Glargin U300	Degludeg U100/U200
Etki başlangıcı	1.5±0.3 saat	30-60 dak	1.5±0.3 saat	30-90 dak
Etki süresi	22-24 saat	22-24 saat	>30 saat	42 saat
T _{1/2}	12.5 saat	6-8 saat	18-19 saat	25 saat
Steady state			3-5 gün	2-3 gün
A1c düşüşü (%)*			-0.4 (T1DM) -0.8 (T2DM)	-0.4 (T1DM) -1.3 (T2DM)
Kilo (kg) değişimi			-0.6 (T1DM) +0.2 (T2DM)	+0.2 (T1DM) -0.11 (T2DM)

* Glargin U100 ile karşılaştırmalı

Bazal insülinle tedavi protokolleri

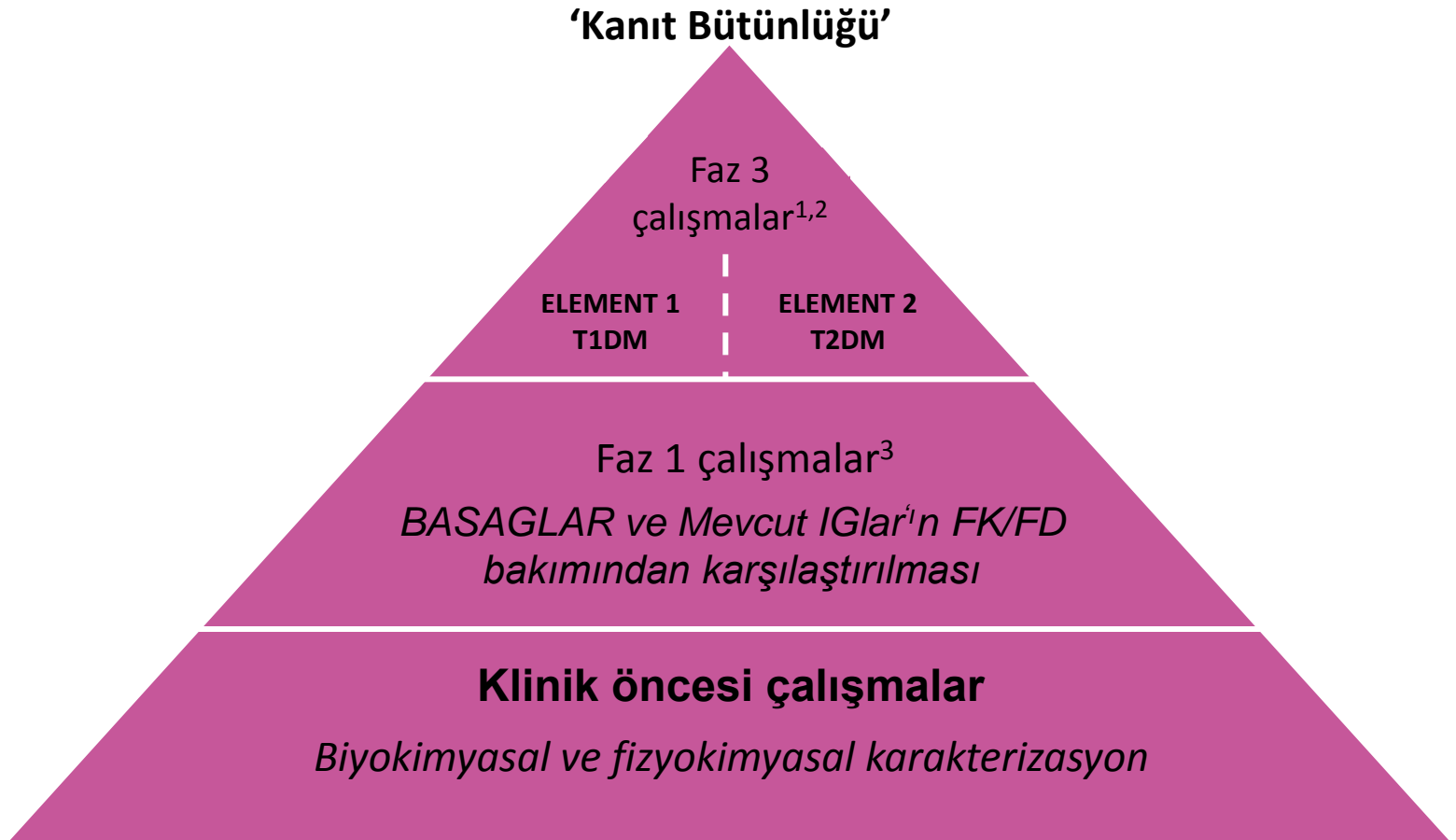
Enjeksiyon sayısı	Protokol tanımı	İnsülin preparatı	Uygulama zamanı
1	Bazal Bazal Koformulasyon Bazal + GLP1RA	NPH, IDet, IGlar, IGlar U300 IDeg IDegAsp IDeg + Liraglutid Glar + Lixisenatid	Gece veya günün aynı saati Günün herhangi bir zamanı Majör öğünde Günün herhangi bir zamanı Günün herhangi bir zamanı
2	Bazal Koformulasyon Bazal plus	NPH, IDet, IGlar IDegAsp Bazal + prandiyal	Gece ve sabah İki öğünde* Gece ve majör öğünde
3	Bolus-Bolus- koformulasyon	Asp + IDegAsp	Öğünlerle
4	Bazal-Bolus	Herhangi bir bazal- bolus kombinasyonu	Öğünlerle ve gece/sabah+gece

*En az 8 saat arayla

Bazal insülin ile tedavi protokollerine ilişkin kanıtlar

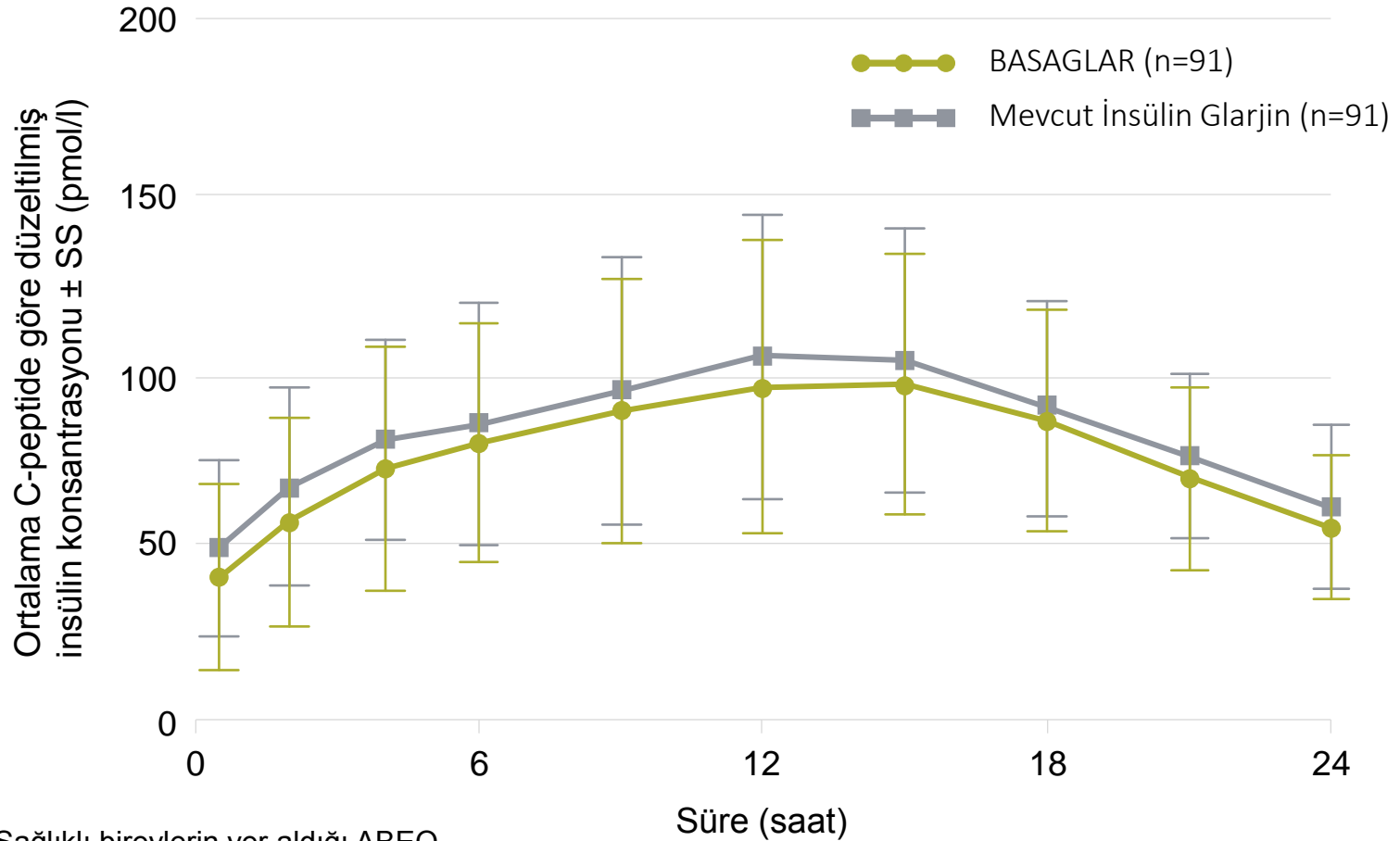
Preparat	Çalışma
Detemir	King. Diabetes Obes Metab 2009. T2DM (n = 29)
Glargin	Fritsche et al. Ann Intern Med 2003. T2DM (n = 695) Riddle et al. Diabetes Care 2003. T2DM (n = 756)
Glargine U300	Riddle et al. Diabetes Care 2014. Edition I. T2DM (n = 807) Yki-Jarvinen et al. Am Diabetes Assoc 2014. Edition II. (n = 811)
Degludeg	Zinman et al. Diabetes Care 2012.(BEGIN Once Long). T2DM patients (n = 1030)
Degludeg + Asp	Günde 1 doz: Onishi et al. Diabetes Obes Metab 2013. T2DM (n = 296) Günde 2 doz: Fulcher et al. Diab Care 2014. Intensify premix I. T2DM (n = 446)
IDegLira	Gough et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014. T2DM(n = 1663) Buse et al. Diabetes Care 2014. T2DM (n = 413)
LixiLan	Riddle et al. Diabetes Care 2013. T2DM (n = 446) Ahren et al. Diabetes Care 2013. T2DM (n = 680)

Basaglar: Glargin insülin biyobenzeri



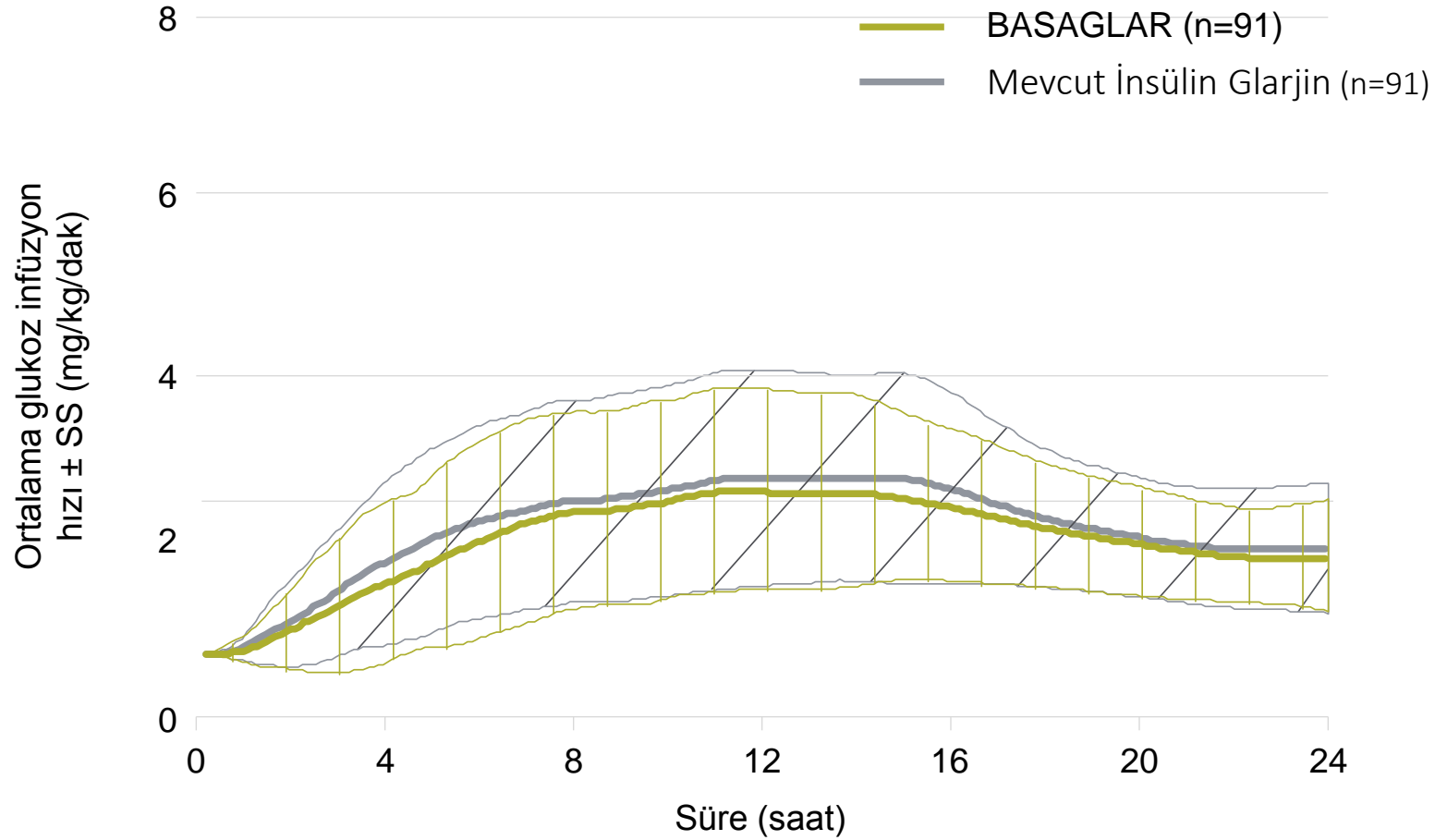
1. Blevins et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(8):726–33;
2. Rosenstock et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(8):734–41;
3. Linnebjerg et al. *Diabetes Care* 2015;38(12):2226–33

Basaglar: Farmakokinetik profil



Sağlıklı bireylerin yer aldığı ABEO
(faz 1) çalışması¹
SS, standart sapma

Basaglar: Farmakodinamik profil



Sağlıklı bireylerin yer aldığı ABEO (faz 1) çalışması¹

original article

Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 734–741, 2015.
© 2015 The Authors. Diabetes, Obesity and Metabolism published by John Wiley & Sons Ltd.

Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study)

J. Rosenstock¹, P. Hollander², A. Bhargava³, L. L. Ilag⁴, R. K. Pollom⁴, J. S. Zielonka⁴, W. J. Huster⁴
& M. J. Prince⁴

¹ Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, TX, USA

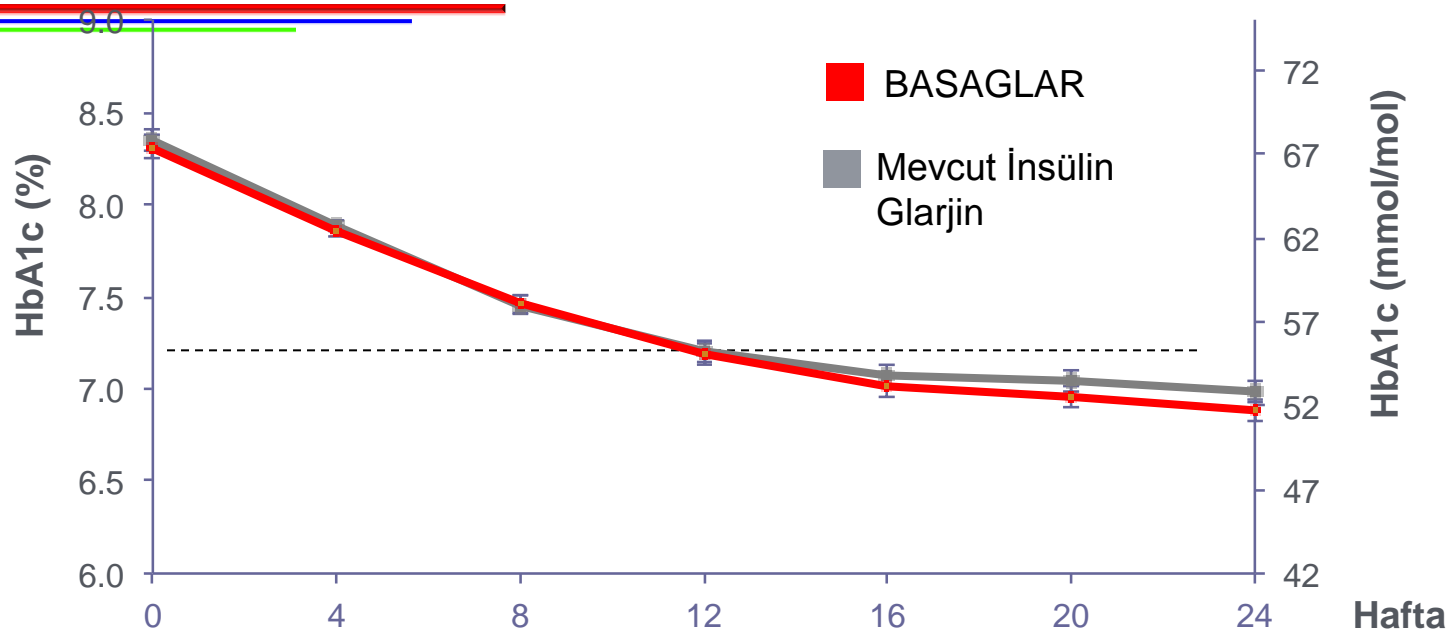
² Baylor Endocrine Center, Dallas, TX, USA

³ Iowa Diabetes and Endocrinology Research Center, Des Moines, IA, USA

⁴ Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

ELEMENT 2:

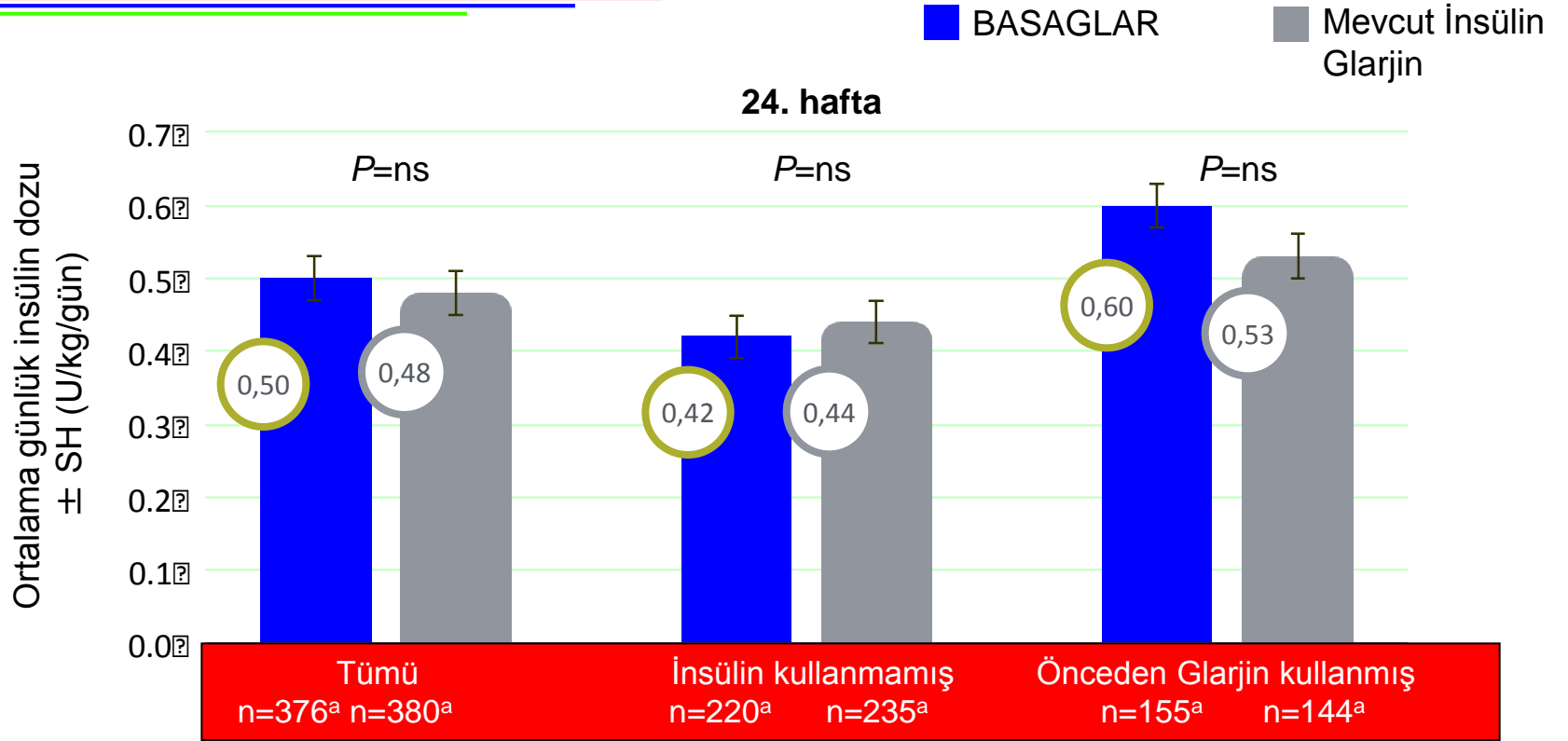
Basaglar vs. glargin insülin ile A1c seyri



		Mevcut İnsülin Glarjin N=380 ^a	BASAGLAR N=376 ^a	p-value
HbA1c, %	Başlangıç	8.31 ± 1.06	8.34 ± 1.09	NS
LSM ± SE	Sonlanım LOCF	6.99 ± 0.06	7.04 ± 0.06	NS

Data are LSM ± SE; ^aFull Analysis Set, N numbers reflect maximum sample size

ELEMENT 2: Ortalama günlük insülin dozu

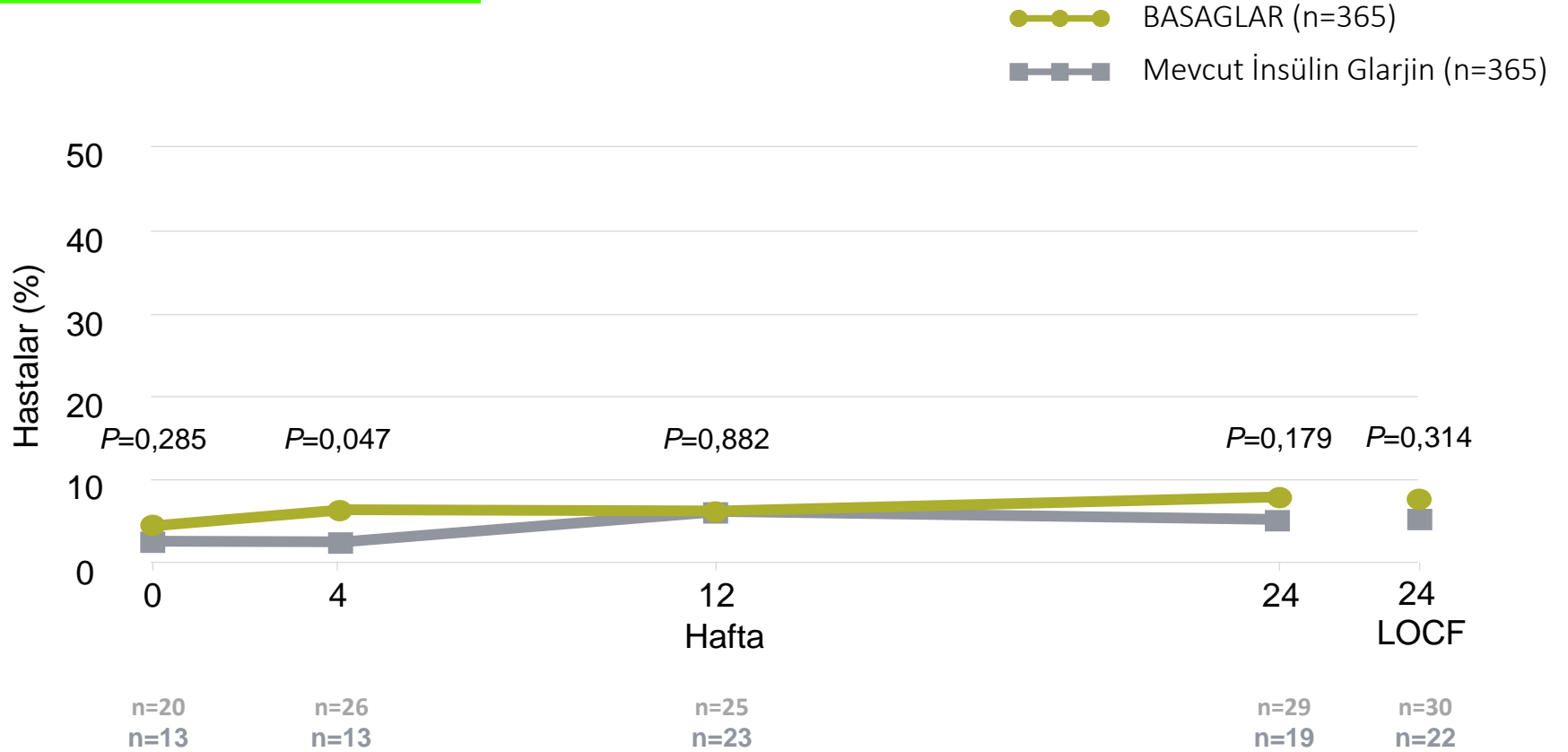


24. haftada ABEC çalışması (faz 3; çift kör)¹

^aTam analiz kümesi, sayılar maksimum örneklem boyutunu yansıtmaktadır

1. Rosenstock et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(8):734–41;
2. Hollander et al. *EASD* 2014;948

T2DM'de anti-insülin antikoru gelişimi



24 haftalık ABEC çalışması (faz 3; çift kör)¹;
Saptanabilir antikorlar: bağlanma düzeyi > %0,26 (en düşük saptama sınırı)

- 
- **Yeni insülinler**
- 

Glargin U300 vs. U100 EDITION Çalışmaları'nın verileri

Study	Total (n)	Duration (months)	Background regimen	Comparators	n in each group ^a	Mean change from baseline to end of study		
						HbA _{1c} %	Mean difference (95% CI) ^b	FPG mg/dL
EDITION 1 (Riddle et al) ³⁰	807	6	Basal insulin + mealtime insulin	Gla-300	404	-0.83	-0.00 (-0.11 to 0.11)	-23
				Gla-100	400	-0.83		-25
EDITION 1 Extension (Riddle et al ⁴¹)	714 ^d	12	Basal insulin+ mealtime insulin	Gla-300	359	-0.86	-0.17 (-0.30 to -0.05)	-30
				Gla-100	355	-0.69		-26
EDITION 2 (Yki Jarvinen et al ³⁷)	811	6	Basal insulin + OAD	Gla-300	403	-0.57	-0.01 (-0.14 to 0.12)	-21
				Gla-100	405	-0.56		-19
EDITION 2 Extension (Yki Jarvinen et al ⁴²)	629 ^d	12	Basal insulin + OAD	Gla-300	315	-0.55	-0.06 (-0.22 to 0.10)	-15
				Gla-100	314	-0.50		-18
EDITION 3 (Bolli et al ³⁸)	878	6	Insulin naïve + OAD	Gla-300	432	-1.42	0.04 (-0.09 to 0.17)	-61
				Gla-100	430	-1.46		-68

Wang Fei et al. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2016;9 425–441
Riddle MC et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17(9):835–842.
Yki- Jarvinen H et L. Diabetes Obes Metab.2015;17(12):1142–1149.

Glargin U300 vs. U100

EDITION Çalışmaları'nın verileri-2

- Glisemik kontrol açısından ilk 6 ayda (yaş, diyabet yaşı, BMI, renal fonksiyonlar ve OAD kullanımından bağımsız) fark yok.

- EDITION 1 (Bazal+bolus) uzatma döneminde Gla 300 **1. yılda A1c anlamlı düşük** ($-\%0.17$; $p= 0.007$).

- EDITION 1, 2, ve 3, posthoc analizinde Gla-300 ile 1.yılda A1c anlamlı düşük ; $p= 0.0174$).

- Gla-300 dozu Gla-100'e göre %10 daha yüksek.

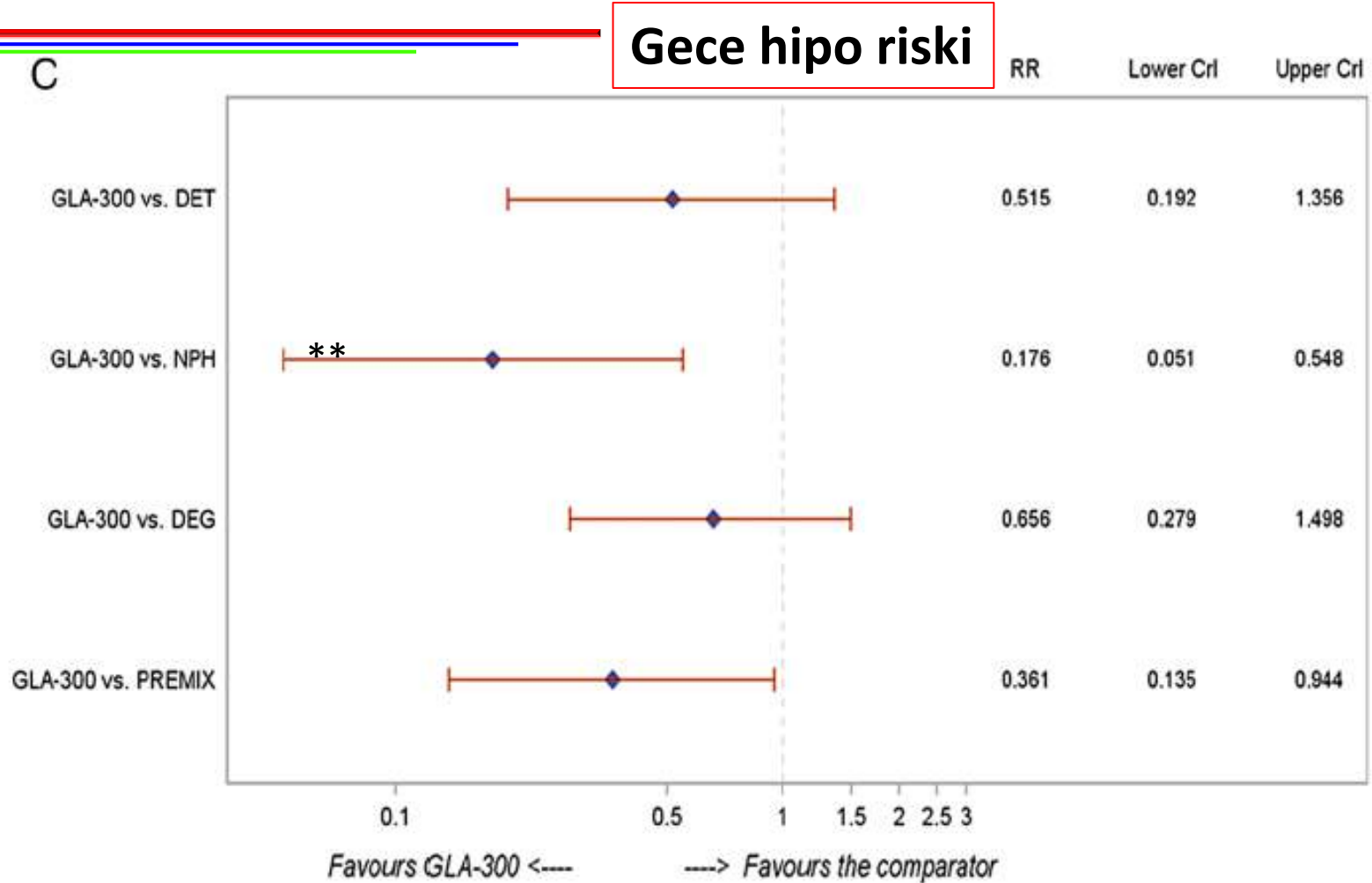
- Gla-300 Bazal+OAD grubunda **kilo alımı anlamlı düşük.**

- İnsulin kullanmakta olanlarda Gla-300 ile Gla-100'e göre %21-23 **düşük nokturnal hipo riski.**

- Doz uygulama zamanı esnek (± 3 saat).

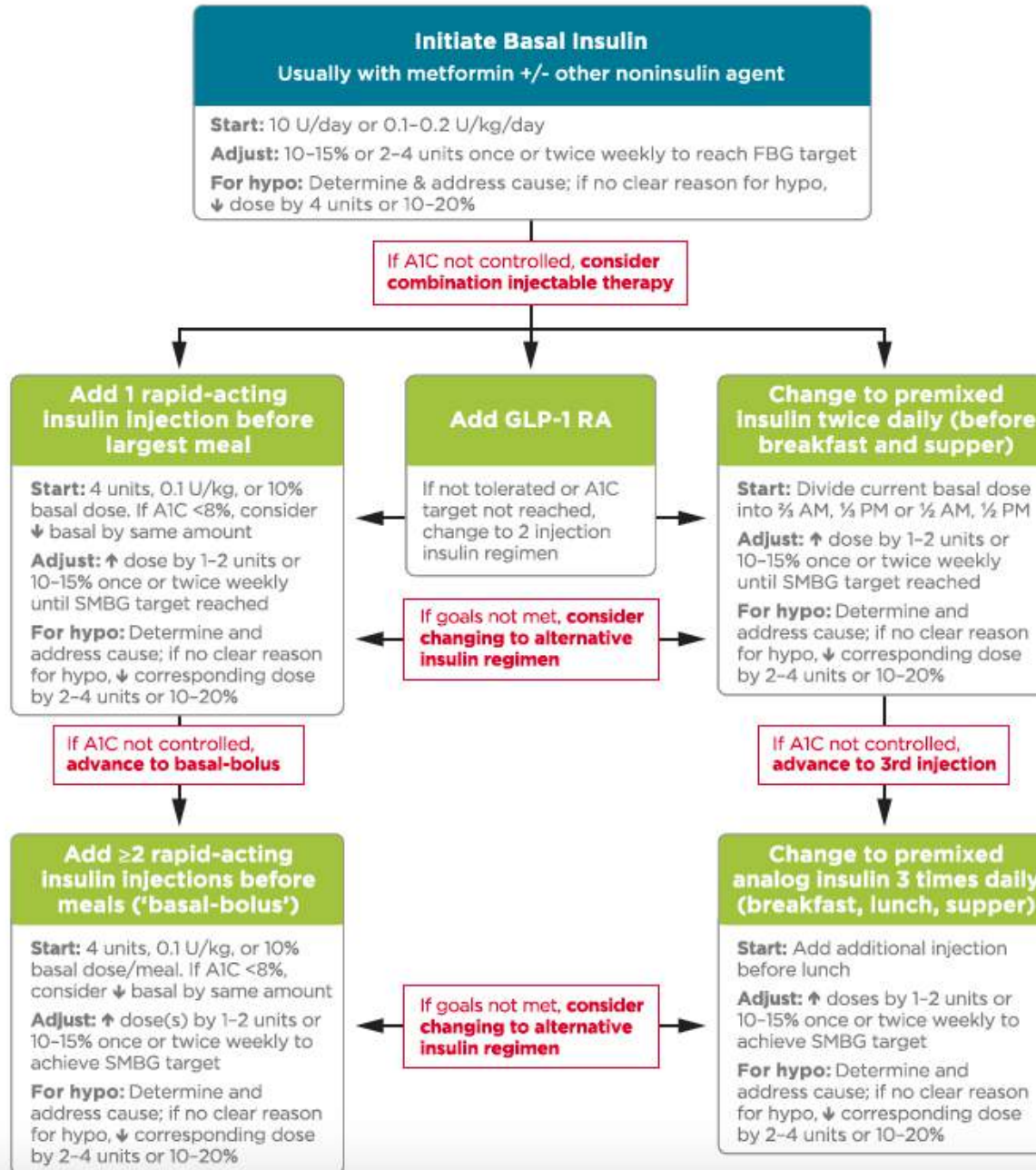
- 80Ü/doz!

Glargin U300'ün diğer bazal insülin tedavileri ile karşılaştırmalı etkinlik ve güvenliliği: network meta-analiz



**İstatistiksel olarak anlamlı

ADA 2017



Bazal etkili insülin - GLP-1 RA koformülasyonu

	Degludeg/Lir aglutid	Glargin/Lixis enatid
Tmax	Lira: 8-12 saat	Lixi: 2.1 saat
Etki süresi	Degludeg ile bazal etki stabil ve 24 saatten uzun.	Glargin ile stabil 24 saat bazal etki
T _{1/2}	Lira: 13 saat	Lixi: 4.5 saat
Steady state	2-3 gün	?

iGlarLixi: OAD ve Bazal insülin ile kontrol altında olmayan hastalarda etkinlik ve güvenlik

- Açık etiketli, aktif kontrollü, paralel gruplu 2 randomize çalışma tamamlandı

LixiLan - O

Metformin \pm diğer OAD'leri kullanan hastalarda iGlarLixi

LixiLan - L

İglar kullanmakta olan hastalarda iGlarLixi



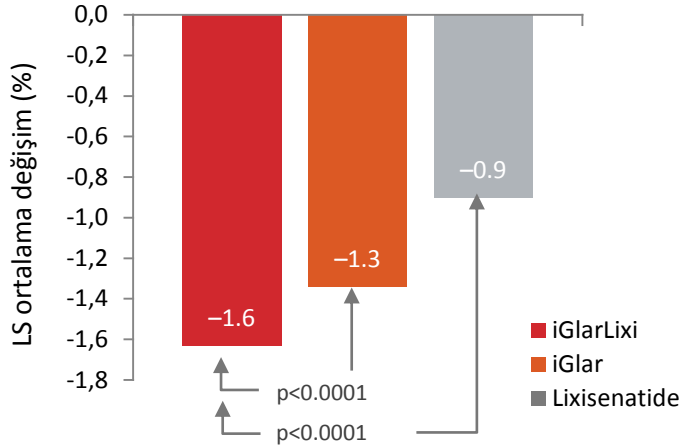
Aralık 2016: FDA Onayı



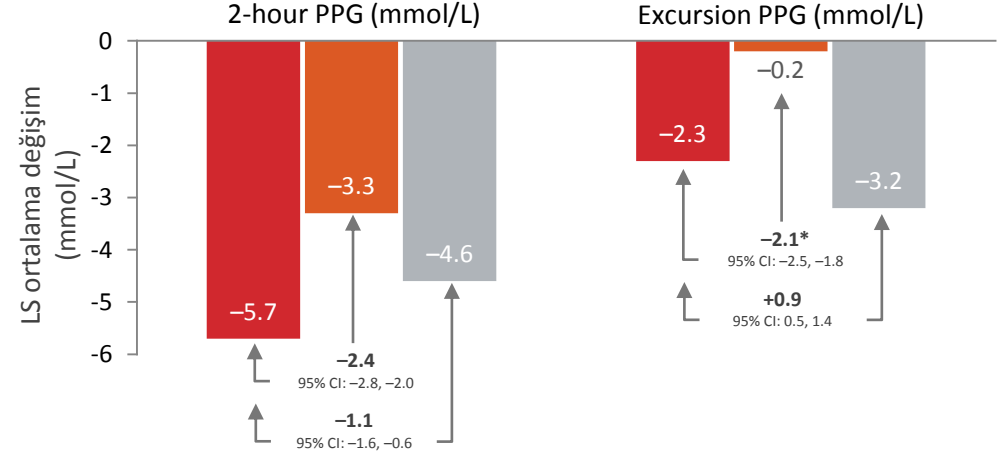
Ocak 2017: EMA Onayı

LixiLan-O: Temel Sonuçlar

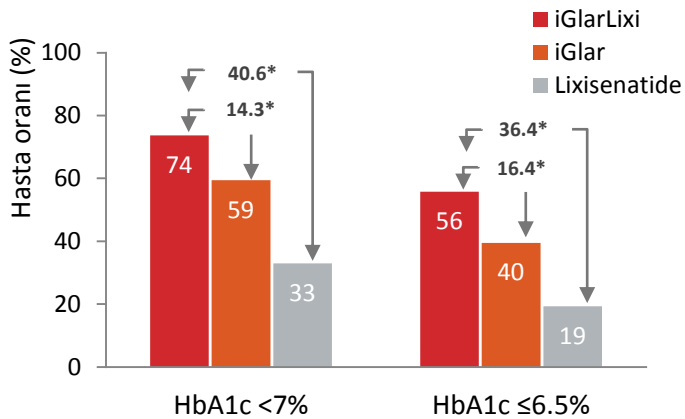
HbA1c düşüşü



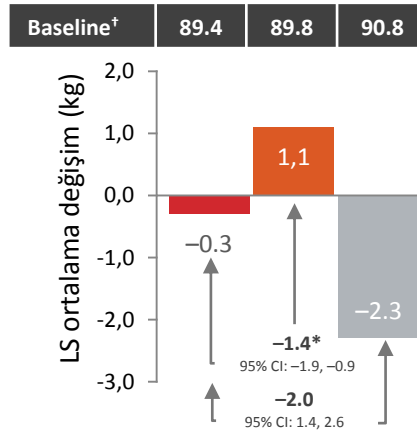
PPG düşüşü



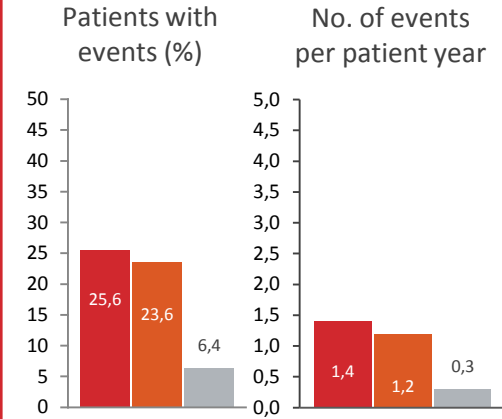
HbA1c hedefine ulaşan hasta



Ağırlık Değişimi



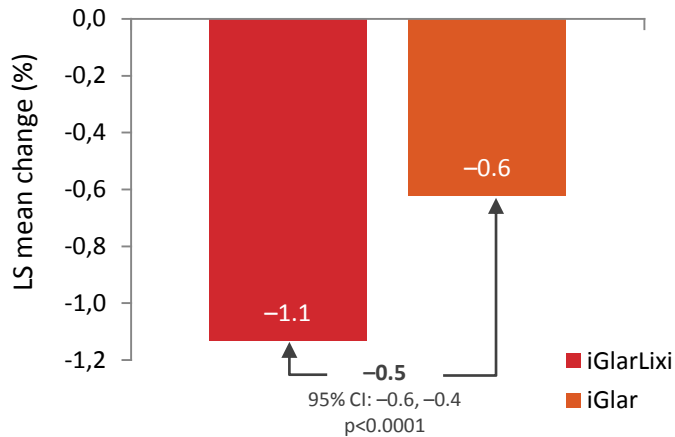
Hipoglisemi[§]



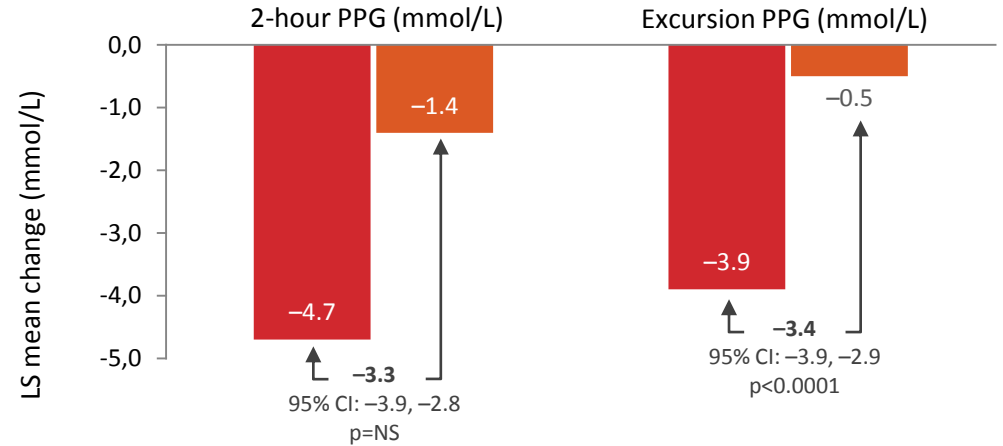
*p<0.0001; †Mean body weight (kg) at baseline; §One event of severe hypoglycemia occurred in the iGlar group;

LixiLan-L: Temel Sonuçlar

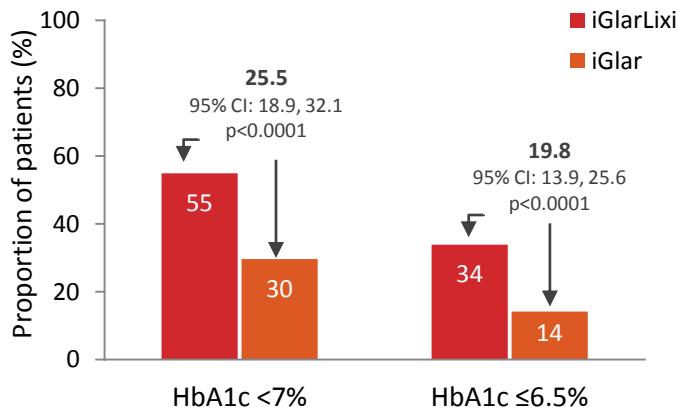
HbA1c düşüşü



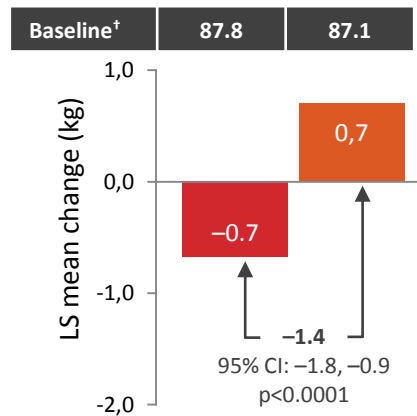
PPG düşüşü



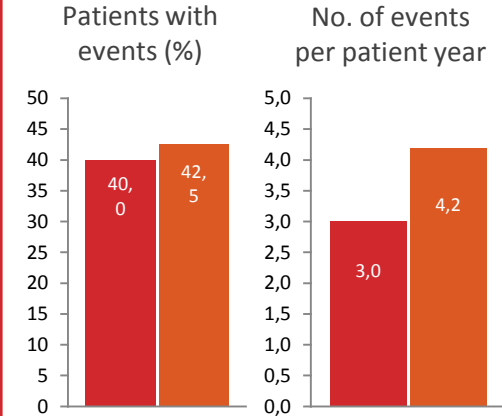
HbA1c hedefine ulaşan hasta



Ağırlık Değişimi



Hipoglisemi †§



[§]Severe hypoglycemia was reported in 4 (1.1%) patients in the iGlarLixi group and 1 (0.3%) patient in the iGlar group

IDegLira DUAL I ve I ext ÇALIŞMALARI

Trial; other therapy	Treatment arm (n)	FAS/SAS	Δ HbA _{1c} (%)	ETD (95% CI) p-Value
DUAL I [23] Met ± pio	IDegLira	833/825	-1.9	vs. IDeg:
	IDeg	413/412	-1.4	-0.47
	Lira	414/412	-1.3	(-0.58; -0.36), <0.0001; vs. Lira: -0.64 (-0.75; -0.53) <0.0001
DUAL I extension [24,25] Met ± pio	IDegLira	833/825	-1.8	vs. IDeg:
	IDeg	413/412	-1.4	-0.46 (-0.57; -0.34)
	Lira	414/412	-1.2	<0.0001; vs. Lira: -0.65 (-0.76; -0.53) <0.0001

IDegLira DUAL III-VII ÇALIŞMALARI

Trial; other therapy	Treatment arm (n)	FAS/SAS	ΔHbA_{1c} (%)	ETD (95% CI) p-Value
DUAL II [26] Met \pm SU or glinides	IDegLira	199/199	-1.9	-1.1 (-1.3; -0.8), < 0.0001
	IDeg	199/199	-0.9	
DUAL III [34] Met \pm pio \pm SU	IDegLira	292/NR	-1.3	-0.94 (-1.11; -0.78), <0.001
	Unchanged GLP-1RA	146/NR	-0.3	
DUAL IV [32] SU \pm Met	IDegLira	289/NR	-1.5	-1.02 (-1.18; -0.87) <0.001
	Placebo	146/NR	-0.5	
DUAL V [27] Met	IDegLira	278/278	-1.8	-0.59 (-0.74; -0.45), <0.001
	IGlar uptitration	279/279	-1.1	
DUAL VI [33] ^b Met \pm pio	IDegLira 1WT	210/209	-2.0	0.12 (-0.04; 0.28), 0.012 for non- inferiority ^c
	IDegLira 2WT	210/210	-2.0	
DUAL VII [35,38]	IDegLira IGlar + IAsp	506/NR	NR ^e	NR ^e

Tip 2 diyabet tedavisinde GLP-1 reseptör agonisti ile bazal insülin kombinasyonunun yeri: Metaanaliz

- 15 çalışma (N=4348)
- Diğer tedavilere göre **HbA1c farkı $-\%0.44$** (95% CI $-0.60 - -0.29$)
- Hedef HbA1c $\%7.0$ 'ye ulaşma oranı yüksek (RR 1.92; 95% CI 1.43 - 2.56)
- **Hipoglisemi riski düşük** (0.99; 0.76 - 1.29)
- **Ortalama kilo kaybı: -3.22 kg** ($-4.90 - -1.54$)
- **Bazal-bolus insulin tedavisine göre:** HbA1c $-\%0.1$ ($-0.17 - -0.02$), hipoglisemi riski düşük (0.67, 0.56 - 0.80), ve kilo azalıyor (-5.66 kg; $-9.8 - -1.51$).

Sabit doz bazal insülin + GLP-1 RA kombinasyonları: Metaanaliz

8 çalışmaya katılan 5732 olgu.

- Bazal insülin → Bazal + GLP-1 RA hazır kombinasyon
 - A1c'de %0.72 azalma (%95 CI -1.03 -0.41)
 - Ağırlıkta 2.35 kg azalma (%95 CI -3.52 -1.19)
 - Hipo riskinde azalma (OR 0.7)
 - Bulantı yakınmasında artış (OR 6.89)
- GLP-1 RA → Bazal + GLP-1 RA hazır kombinasyon
 - A1c'de %0.94 azalma (%95 CI -1.11 -0.7)
 - Ağırlıkta 2.89 kg artma (%95 CI 2.17 – 3.61)

Kısa ve bazal etkili insülin koformülasyonu

	Degludeg/Aspart
Etki başlangıcı	Aspart insüline bağlı pik etki ~80 dakikada,
Etki süresi	Degludeg ile bazal etki stabil ve 24 saatten uzun.
$T_{1/2}$	Bildirilmemiş
Steady state	2-3 gün

BEGIN Trial Program Study A ve Study B: Tip 1 diyabette öğün öncesi aspart ile degludeg vs. glargin/detemir kullanımı

Efficacy parameter	Study A: 52 weeks ^a		Study B: 26 weeks ^b	
	Insulin degludec + mealtime insulin aspart (N = 472)	Insulin glargine U-100 + mealtime insulin aspart (N = 157)	Insulin degludec + mealtime insulin aspart (N = 302)	Insulin detemir + mealtime insulin aspart (N = 153)
HbA_{1c} level				
Baseline, mean, %	7.7	7.7	8.0	8.0
Change from baseline, adjusted mean, %	-0.36	-0.34	-0.71	-0.61
Estimated difference from insulin degludec, %	-0.01 (95% CI, -0.14 to 0.11)		-0.09 (95% CI, -0.23 to 0.05)	
Patients achieving HbA _{1c} <7%, %	40	43	41	37
Fasting plasma glucose				
Baseline, mean, mg/dL	165	174	178	171
Change from baseline, adjusted mean, mg/dL	-27.6	-21.6	-43.3	-13.5
Daily basal insulin dose				
Baseline, mean, U	28	26	22	22
Mean dose at end of study, U	29	31	25	29
Daily bolus insulin dose				
Baseline, mean, U	29	29	28	31
Mean dose at end of study, U	32	35	36	41

Tip 1 diyabette insulin IDegAsp + Aspart vs. Detemir + Aspart

Efficacy parameter	Insulin degludec + insulin aspart + mealtime insulin aspart (N = 366)	Insulin detemir ^a + mealtime insulin aspart (N = 182)
HbA_{1c} level		
Baseline, mean, %	8.3	8.3
End of clinical trial, %	7.6	7.6
Adjusted mean change from baseline, %	-0.75	-0.7
Estimated difference from insulin degludec + insulin aspart, %	-0.05 (95% CI, -0.18 to 0.08)	
Patients achieving HbA _{1c} <7%, ^a %	24.6	20.3
Fasting plasma glucose		
Baseline, mean, mg/dL	186	198
End of clinical trial, mg/dL	156	155
Adjusted mean change from baseline, mg/dL	-29.7	-33.8
Total daily insulin dose^b		
Baseline, mean, U	56	56
Mean dose after 26 weeks, U	69	79

Tip 2 diyabette insulin IDegAsp + Aspart

Study	Population/ background therapy	Study therapy/ dose frequency	n	Study duration (weeks)	Glucose-lowering difference (95% CIs)*		Hypoglycemia Percent people [rate] or rate ratio (95% CIs)	
					HbA _{1c} (%-units)	FPG (mmol/L)	Any-time	Nocturnal
Phase 2 clinical trials								
Heise T et al. 2011 [41]	Insulin-naïve (metformin)	IDegAsp od	59	16	-1.3 ± (SD 1.0) [†]	-0.1 (-1.0, 0.8)	22% [1.2 PYE]	1 person, 1 event
		IGlar od	60		-1.3 ± (SD 1.1) [†]			
Niskanen L et al., 2012 [43]	Insulin-naïve (metformin)	IDegAsp, bd	61	16	-0.0 (-0.3, 0.2)	-1.0 (-1.7, -0.3)	0.42 (0.23, 0.75)	0.33 (0.09, 1.14)
		BIAsp 30, bd	62					
Phase 3 clinical trials								
Onishi Y et al., 2013 [44]	Insulin-naïve (≤2 OGLDs)	IDegAsp	147	26	-0.3 (-0.5, -0.1)	0.2 (-0.3, 0.6)	0.73 (0.50, 1.08)	0.75 (0.34, 1.64)
Franek E et al., 2014 [45]	Insulin-naïve (metformin)	IDegAsp, bd	197	26	0.0 (-0.1, 0.2)	-0.4 (-0.1, -0.7) [‡]	0.46 (0.35, 0.61)	0.25 (0.16, 0.38)
		BIAsp 30, bd	197					
Fulcher G et al., 2014 [46]	Insulin-treated (+OGLDs)	IDegAsp, bd	224	26	-0.0 (-0.2, 0.1)	-1.1 (-1.5, -0.8)	0.68 (0.52, -0.89)	0.27 (0.18, 0.41)
		BIAsp 30, bd	222					
Kaneko S et al., 2015 [47]	Insulin-treated (metformin)	IDegAsp, bd	282	26	0.1 (-0.1, 0.2)	-1.1 (-1.4, -0.7)	1.00 (0.76, 1.32)	0.67 (0.43, 1.06)
		BIAsp 30, bd	142					
Vaag A et al., 2013 [48]	Insulin-treated (composite analysis)	IDegAsp	504	26	0.0 (-0.1, 0.1)	-1.1 (-1.4, -0.9)	Rate difference -19% (post-titration -31% [§])	Rate difference -57% (post-titration -62% [§])
Cooper JG et al., 2014 [49]	Insulin-treated (basal only) (OGLDs)	IDegAsp bd	138	26	0.2 (-0.0, 0.4)	-0.3 (-1.0, 0.3)	0.81 (0.61, 1.07)	0.80 (0.50, 1.29)
		IDeg od +IAsp ×2-4/day	136					
Rodbard HW et al., 2014 [50]								

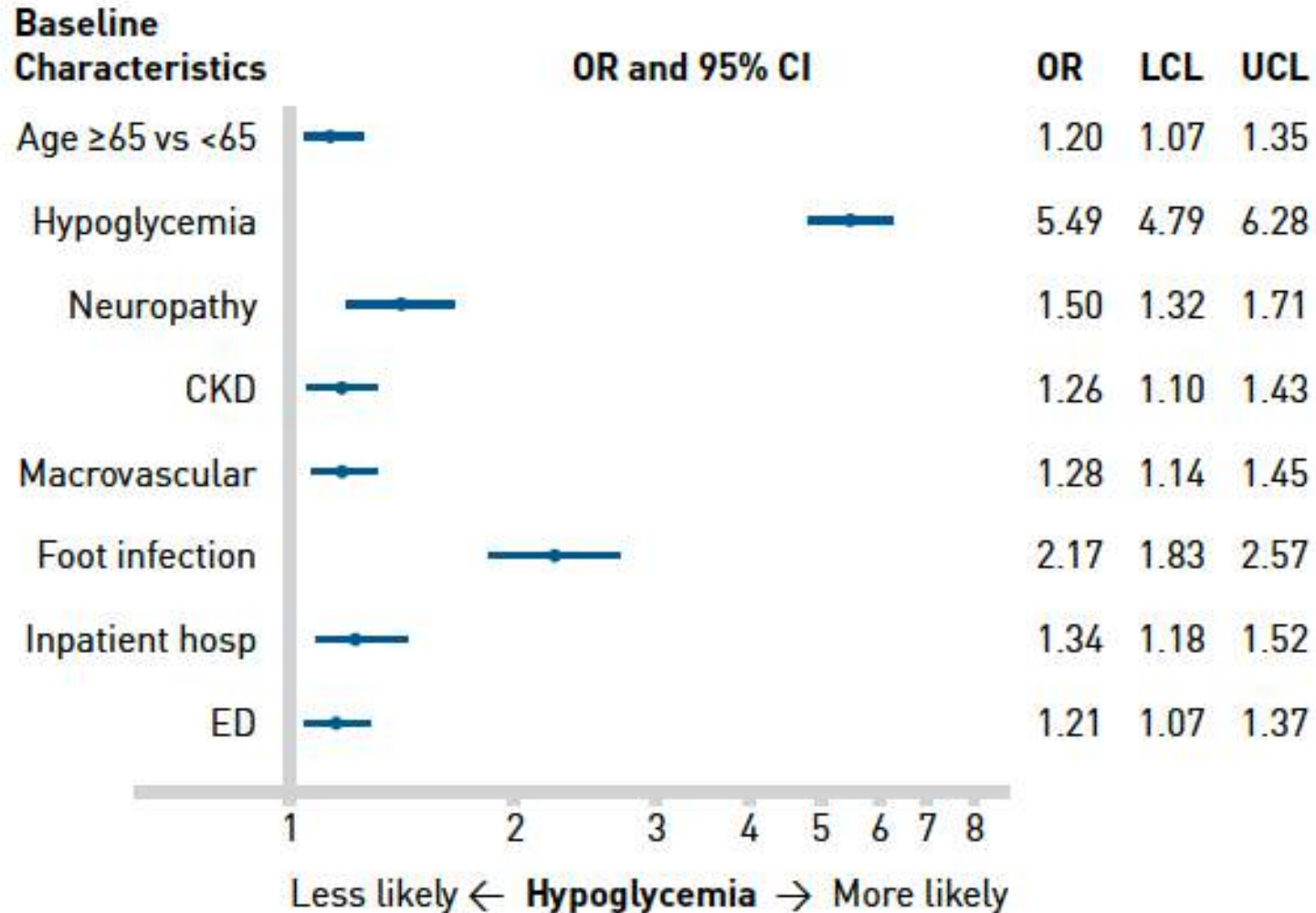
İnsülin monoterapisi vs. İnsülin + OAD kombinasyonu: Etkinlik, kilo artışı, hipoglisemi

	İnsülin + Sulfonilüre	İnsülin + Metformin	İnsülin + Pioglitazon	İnsülin + DPP4I	İnsülin + α GI
A1c değişimi (%); p değeri	-1; <0.01	-0.9; <0.01	Veri yok	-0.4; 0.01	-0.4; <0.01
Kilo değişimi(kg); p değeri	0.4- 1.9; yok	-2.1; 0.01	+3.8; 0.01	(-0.7)–(+1.3); yok	-0.5; 0.26

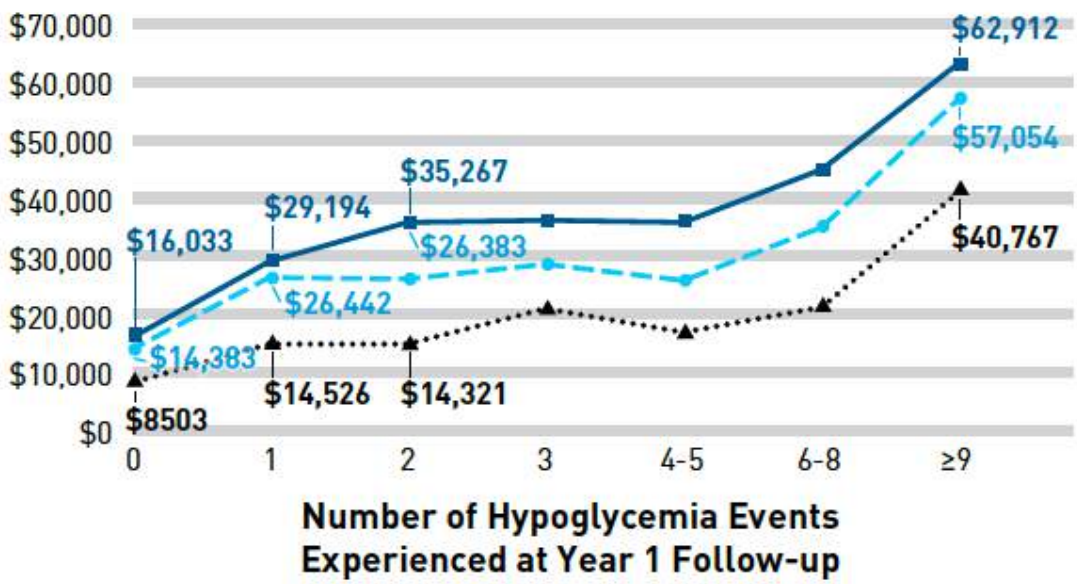
Hipoglisemi: İnsülin + sulfonilüre: 2.2-6.1 atak/olgu
İnsülin + Metformin: 2.0 to 2.6 atak/olgu
İnsülin + Pioglitazon: 15-90 vs. İnsülin monoterapisi: 9-75 toplam atak

- Bazal insüline OAD eklenmesi glisemik kontrole katkı sağlar.
- Total insülin gereksinimin azalması açısından olumlu etkilidir.
- Metformin kilo artışı önler.
- SÜ hipoglisemi riskini arttırır.

Hipoglisemi belirleyicileri

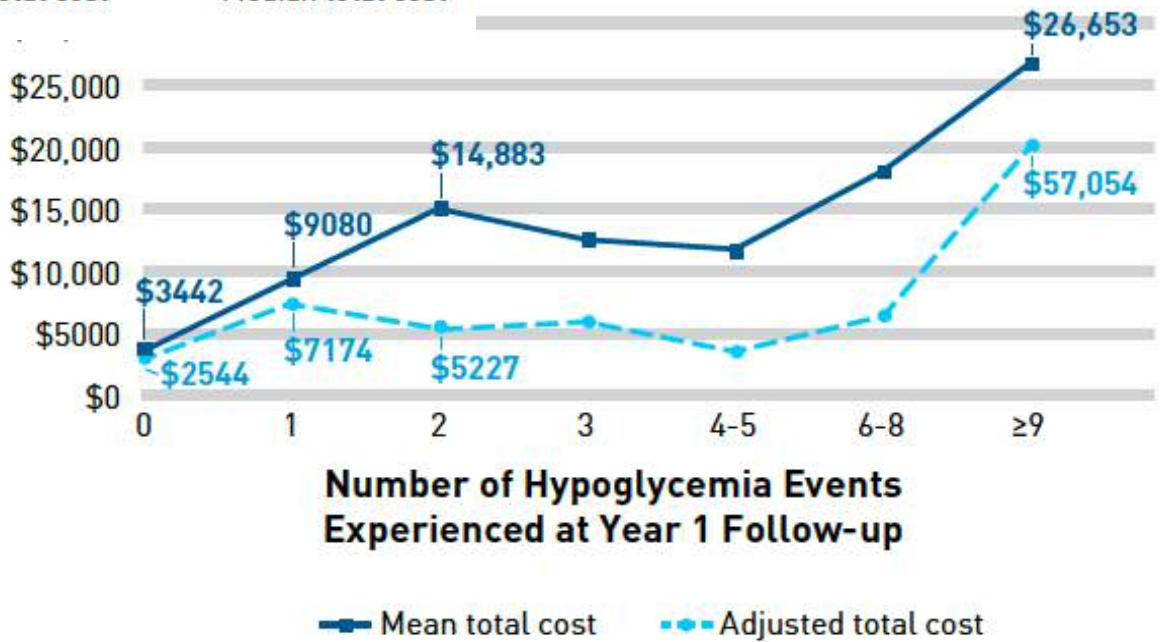


(a) Total expenditure



Total maliyet

Hospitalizasyon maliyeti



Karşılaştırmalar

- Glargin ve detemirin glisemik kontrole etkisi NPH ile benzerdir.
 - Glargin ve detemir NPH insüline göre daha az hipoglisemi ve nokturnal hipoglisemiye neden olur.
 - Glargin ve detemirin PK/PD değişkenliği NPH insüline göre düşüktür.
 - Detemirin değişkenliği glargine göre düşüktür.
 - Detemirin kilo arttırıcı etkisi glargine göre düşüktür.
 - Glargin tip 2 DM'ta tek doz genellikle yeterlidir, tip 1 diyabette 2 dozda daha iyi glisemik kontrol sağlar.
 - Detemirin tip 1 ve tip 2 diyabette iki doz uygulaması gerekebilir.
 - Glargin ile glargin biyobenzeri basaglar insülinin glisemik etkinliği, hipoglisemi riski ve kilo arttırıcı etkisi benzerdir.
 - Biyobenzer Glarin insülinle ilgili PK/PD ve klinik çalışma yoktur.
-
-

Erken Dönemde Tedaviye Eklenen İnsülin ile Daha Fazla A1c Düşüşü ve Daha Az Hipoglisemi

- 3 Tane büyük sigorta şirketi kayıtları ile yapılan retrospektif analiz
- **1830 Tip2 DM hasta**
- Karşılaştırılan gruplar:
 - İnsülin + 1 OAD
 - İnsülin + 2 OAD

	1 OAD + İnsülin (n: 450)	2 OAD +İnsülin (n: 738)	3 ≥ OAD + İnsülin (n: 642)
Ortalama A1c düşüşü (SD)	% - 1.7 (5.1)	% - 1.0 (3.00)	% - 0.9 (3.2)
≤7 Hedefine Ulaşan Hasta, n (%)	124 (38.2)	141 (26.7)	96 (19.6)
Total Hipoglisemi, n (%)	12 (2.7)	49 (6.6)	32 (5.0)