

Derleme

İnsülin Analoglarının Diyabetes Mellitus Tedavisindeki Rolü ve Faydaları

Role and Benefits of Insulin Analogues in the Treatment of Diabetes Mellitus

Bekir ÇAKIR¹

¹ Prof. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı

Özet

Diyabetes Mellitus (DM) ülkemizde ve dünyada giderek artan bir sağlık problemidir. Tıbbi beslenme, diyet, egzersiz, hasta eğitimi ve medikal tedavi bu problemin çözüm yöntemleridir. Medikal tedavi seçenekleri içinde insülin tedavisi özel bir yer tutmaktadır. Bu yazıda diyabetes mellitus tedavisinde insülin analogları ele alınmıştır. Glisemik kontrol, hipoglisemi yan etkisi, tedavi uyumu kriter olarak alınırsa, İnsan insülini ile insülin analogları karşılaştırıldığında analog insülinlerin tercih edilmesi gerektiği yapılan çalışmalardan anlaşılmaktadır. İnsülin analogları diyabetes mellitusun medikal tedavisinde önemli bir yere sahiptir.

Anahtar kelimeler: Diyabetes Mellitus, İnsan insülini, Analog insülin

Abstract

Diabetes mellitus is an increasing health problem in the world and our country. Medical nutrition, diet, exercise, patient education and medical treatment constitute major solution methods for this problem. Insulin has a special place among choices of medical treatment. In this article, insulin analogues in treatment of diabetes mellitus were reviewed. When glycemic control, hypoglycemia side effect and patient compliance to treatment are considered, previous studies have shown that analogue insulins should be preferred to human insulin. Insulin analogues have an important role in medical treatment of diabetes mellitus.

Key words: Diabetes mellitus, human insulin, analogue insulin

Giriş

Tip 2 DM'de iyi glisemik kontrolün sağlanması artmış mortalite ve morbiditeye yol açan hastalığa bağlı uzun dönemli komplikasyonların azaltılmasında önemli rol oynamaktadır.¹⁻⁶ UKPDS çalışması HbA1c'de %1'lik azalmanın mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda sırasıyla %37 ve %14'lük azalmaya yol açtığını göstermiştir.² STOP-NIDDM, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), Veterans Affairs Diabetes

Trial ve kendi kendine kan glukoz monitorizasyonu çalışması gibi çalışmalar ise belirgin olarak kardiyovasküler riskin azalmasını sağlayan daha sıkı glisemik kontrolü öneren kılavuzların geliştirilmesine yol açmıştır.⁷⁻¹⁰ Mevcut ADA ve IDF kılavuzları HbA1c için %7 ve %6,5 hedeflerini önermektedir.¹¹⁻¹²

Tip 2 DM'li hastaların çok azı önerilen hedef HbA1c

değerlerine ulaşabilmektedir. 2010 yılında sonuçları açıklanmış olan TURDEP II çalışmasına göre Türkiye’de Tip 2 DM prevalansı 2 kat artarak %13,8’e yükselmiştir.¹³ Bu hastaların sadece %41’i hedef HbA1c değerlerine ulaşabilmektedir ve tedavi almakta olan Tip 2 DM’li hastaların ortalama HbA1c değerleri %8,5’dir.¹³⁻¹⁴ Tedavi alan hastaların sadece %15’i insülinlerle tedavi edilmektedir.¹³ Bu nedenle hedef değerlere hastaların ulaşabilmesi için insülin ile daha intensif tedavi metotlarına ihtiyaç olduğu öne çıkmaktadır.

Tip 2 DM’de insülin rezistansı, makrovasküler risk ve erken beta-hücre yetmezliğinin önüne geçmek için

hastalığın daha erken evrelerinde tedaviye başlanması gereklidir. Bu strateji mutlaka tedaviye erken dönemde Oral Anti Diyabetik (OAD)’ler ile başlanması ve bunun arkasından OAD’ler ile suboptimal kontrol edilebilen Tip 2 DM hastalarında erken dönemde bazal insülin ya da premiks insülin ile tedaviye devam edilmesini içermelidir.¹² Postprandial kan şekeri seviyelerinin kontrol altına alınmadığı durumlarda ise yoğun insülin tedavisi gereklidir.

Glisemik kontrolün sağlanması ve diyabete bağlı komplikasyonların azaltılabilmesi için insülin tedavisine giderek daha erken dönemlerde başlanmakta ve progresif

Tablo 1. İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri (Diyabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi izlem kılavuzu, Sayfa 80, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2011, TEMD Diyabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu Başkanlığı izni ile kullanılmıştır.)

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	Actrapid HM	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
		Humulin R			
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	Apidra	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Lispro insülin	Humalog			
	Aspart insülin	NovoRapid			
Orta etkili (Human NPH)	NPH insan insülin	Humulin N	1-3 st	8 st	12-16 st
		İnsulatard HM			
Uzun etkili (Bazal analog)	Glargin insülin	Lantus	1 st	Piksiz	20-26 st
	Detemir insülin	Levemir			
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 + Nötral Protamin 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 + Nötral Protamin Aspart (NPA))	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	NovoMix 30	10-15 dk	Değişken	10-16 st

olarak daha agresif stratejiler uygulanmaktadır. Bu amaç için ülkemizde bulunan insülin formları, ticari preparatları ve farmakokinetik özellikleri tablo 1 de arz edilmiştir.

Hipoglisemi insülin tedavisinin özellikle en çok korkulan komplikasyonudur ve yoğun insülin kullanımına bağlı olarak da gelişme riski artar. Artmış hipoglisemi riski insan insülinlerinin kullanımını ve kabulünü sınırlamıştır. Şu anda genel kabul gören görüş Tip 2 DM tedavisinde ana sorunun hasta uyumu olduğu yönündedir. Hasta uyumu birden çok ancak birbiriyle ilişkili faktörün etkisi altındadır. Ancak tedavinin karmaşıklığı, tedavinin mantıklı ilerleyişi ve olası yan etkilerin hepsi hasta uyumunda önemli bir rol oynamaktadır.

İdeal insülin tedavisi endojen insülin sekresyonunu taklit ederek iyi glikemik kontrol sağlarken hastanın yaşam kalitesinde olumsuz etkilere yol açmamalıdır. Aynı zamanda hepatik glukoz çıkışını engelleyerek bazal glukoz seviyesini kontrol etmeli ve gerekli olduğunda öğün sonrası regülasyonu sağlayarak normal glukoz homeostazisini sağlamalıdır.

Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda, ideal insülin tedavisinin gerçekleştirilebilmesi için, insan insülinlerine göre olumlu yönde farklılıklar gösteren insülin analogları geliştirilmiştir. Daha düşük hipoglisemi riski, fizyolojik insülin salgısına benzer farmakokinetik özellikler, glikemik kontroldeki avantajlar ve kullanım kolaylığı ile insülin analogları diyabet tedavisinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

1. Uzun Etkili (Bazal) İnsülin Analogları

Orta etkili insan insülini Nötral Protamin Hagedorn (NPH)'ın yarılanma ömrü 8 saattir ve bu nedenle 24 saat glukoz supresyonu yapabilmek için multipl enjeksiyonlara ihtiyaç vardır. Ek olarak NPH'in farmakokinetik profili, özellikle akşam enjeksiyonu yapan hastalarda nokturnal hipoglisemi gelişme riskini arttırır.

Yeni bazal insülin analogları olan insülin glarjin ve insülin detemir uzun etki süreleri ve bazal seviyede insülin sağlamaları ile bu riskleri ortadan kaldırmaktadır. Glarjin piyasaya çıkan ilk uzun etkili bazal insülin analogudur. Bazal insülin analogları normal fizyolojik bazal insülin sekresyonunu orta etkili insülin olan NPH'a göre daha iyi taklit eder. İnsülin glarjin ve detemir yaklaşık olarak 24 saat etkili ve belirgin piki olmayan bazal insülin analoglarıdır. Bu özellikleri ile hem Tip 1 hem de Tip 2 DM hastalarında NPH'a göre avantajları bulunmaktadır.

a. İnsülin Glarjin

İnsülin glarjin ilk uzun etkili insan insülini analogudur. İnsan insülininden A ve B zincirlerindeki aminoasit farklılıkları nedeniyle ayrışmaktadır. A zincirinde 21. Pozisyonda asparajin ile glulisin yer değiştirmiş ve B zincirinin C-terminalinin 2 arginin eklenmesi ile uzamıştır. B zincirindeki bu modifikasyon molekülün izoelektrik noktasını nötrale çekerken, A zinciri modifikasyonu stabiliteyi sağlar.¹⁵ Bu modifikasyonlar sayesinde insülin glarjin hafif asidik solüsyonda çözünür olarak bulunur ancak subkutanöz dokuya enjekte edildiğinde nötral pH'da heksamer formunda presipitatlar oluşturur. İnsülin glarjin bu yapısı sayesinde uzun dönemde, yavaş olarak çözünerek kan insülin seviyesini sağlar, böylelikle piksiz bir profile sahiptir, etki süresi 24 saate uzar ve NPH insülininden daha düşük hasta içi değişkenliğe sahiptir.¹⁶

Hipoglisemi

Tip 1 DM'li 534 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada regüler insülinle kombine olarak kullanılan günde tek doz insülin glarjin ile nokturnal hipoglisemi insidansı günde 1 ya da iki doz NPH insüline kıyasla %49 azalırken ($p < 0.05$), 32 haftalık Tip 1 DM'li hastaların dahil edildiği çalışmada öğün sonrası insülin lispro ile birlikte kullanılan günde tek doz insülin glarjin ile NPH insüline kıyasla nokturnal hipoglisemi insidansı %65 oranında daha az tespit edilmiştir (0.66 episod/ay vs 1.88 episod/ay, $p < 0.001$).¹⁷⁻¹⁸ Tip 2 DM'li hastalar ile gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmalarda da semptomatik ve nokturnal hipoglisemi insidanslarında %44-60 oranında azalma söz konusudur.¹⁹⁻³⁴

Tedavi uyumu

517 Tip 1 DM'li hasta ile gerçekleştirilen çalışmada NPH insülin veya insülin glarjin kullanan hastalardaki iyilik hali, 8, 20 ve 28. Haftalarda uygulanan DTSQ (Diyabet Tedavisi Memnuniyet Anketi) ve W-BQ (İyilik Hali anketi) ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda tedavi memnuniyeti insülin glarjin ile tüm noktalarda artarken NPH insülin ile bozulmalar gözlenmiştir (başlangıca kıyasla değişim +1.27 vs . -0.56; $p = 0.0001$).³⁴

Günde tek doz insülin glarjinin OAD'ler ile kombine olarak kullanımı hem esnek uygulama rejimi, hem de hipoglisemi riskini düşürmesi sayesinde NPH insüline kıyasla Tip 2 DM tedavisinde hastaların tedaviye uyumunu ve yaşam kalitelerini arttırmaktadır. Çalışmalar, Tip 2 DM tedavisinde NPH insüline kıyasla insülin glarjin ile tedavi memnuniyetinde ve yaşam kalitesinde artışı işaret etmektedir.

Glisemik kontrol

Tip 1 DM'li hastalarla yapılan çalışmalar NPH insüline kıyasla daha düşük semptomatik ve nokturnal hipoglisemi riski gösterirken insülin glarjin ile daha iyi Açlık Plazma Glukozu (APG) kontrolü ve benzer HbA1c kontrolün sağlandığı yönündedir.¹⁷⁻²⁴ Bununla birlikte 30 aylık retrospektif bir analizde Tip 1 DM'li hastalarda insülin glarjin tedavisi ile NPH insüline kıyasla daha iyi HbA1c kontrolü sağlandığı gösterilmektedir (%7.29'dan %7.06'ya $p < 0.01$).³⁶

Tip 2 DM tedavisinde OAD'ler ile birlikte kullanılan insülin glarjin ile OAD+NPH insülin tedavisine kıyasla daha düşük semptomatik hipoglisemi ve nokturnal hipoglisemi, daha az kilo alımı, daha fazla tedavi memnuniyeti, daha iyi APG kontrolü ve benzer HbA1c kontrolü mevcut iken gözlemsel çalışmalar insülin glarjin ile daha iyi HbA1c kontrolü sağlandığına işaret etmektedir.^{28,37}

Bunun yanı sıra insülin glarjin ve NPH insülin kullanmaya başlamış Tip 2 DM'li hastalarda tedaviye NPH insülin ile başlanmasının insülin glarjine kıyasla daha yüksek oranda akut miyokard infarktüsü riski taşıdığını göstermektedir (17.6/1,000 hasta-yılı vs 11.5/1,000 hasta-yılı RR 1.53, 95% GA 1.29 - 1.81).³⁸

b. İnsülin detemir

İnsülin detemir uzun etkili bir bazal insülin analogudur ve insan insülininde B29'da bulunan lizine miristik asitin eklenmesi ve B30'daki treoninin çıkartılması ile elde edilmiştir. İnsülin detemir miristik asit sayesinde, deri altı dokuda albümine bağlanmakta ve böylece monomer haline daha yavaş geçmektedir. Bu özelliği sayesinde etkisi insan insülinine göre daha uzun sürmektedir.³⁹ İnsülin detemirin etki süresi yapılan çalışmalarda piksiz ve doza bağlı olarak yaklaşık 24 saat olarak belirlenmiştir.^{40,41}

İnsülin detemirin etki profili, NPH insülin ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az değişken ve daha öngörülebilirdir. NPH ile %68 olan bireylerin kendi içinde günden güne görülen değişkenlik, insülin detemir ile %27 oranındadır.⁴²

Hipoglisemi

Tip 1 DM'li hastalarda insülin detemir ve insülin aspart ile yapılan bazal bolus tedavinin NPH ve regüler insülinle yapılan bazal bolus tedaviyle karşılaştırıldığı bir çalışmada, detemir ve aspart grubundaki majör nokturnal hipogliseminin insan insülinleri ile tedavi

edilen gruba göre %83 daha az olduğu görülmüştür ($p=0.008$).⁴³ Tip 2 DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda, insülin detemir kullananlarda NPH'a oranla önemli ve anlamlı derecede hipoglisemi riski düşüşü (nokturnal, genel veya her ikisi birlikte olmak üzere) kaydedilmiştir. Özellikle OAD-insülin kombinasyonlu tedavinin kullanıldığı çalışmalarda, insülin detemir tedavisi NPH insülinle karşılaştırıldığında %61-65 daha az minör nokturnal hipoglisemi riskiyle sonuçlanmıştır.⁴⁴⁻⁵²

Tedavi uyumu

İnsülin detemir, kullanan hastalarda, NPH kullanan hastalara göre belirgin olarak daha az glukoz değişkenliği söz konusudur. Bu özelliği, tedavi edici özelliklerden biridir. Bunun yanı sıra detemir NPH'a göre belirgin olarak daha az kilo artışına neden olmaktadır. Kilo artışının sınırlandırılması Tip 2 DM'li hastaların insülin tedavisine başlama ve uyumuyla ilişkili fizyolojik bariyeri azaltmaktadır.⁵³ Ayrıca detemir berrak, NPH ise bulanık insülinlerdir. Hastanın insülini karıştırmadan kullanabilmesi de tedavi uyumunu artırıcı etkenlerden biri olabilir.

Glisemik kontrol

Hermansen ve ark.larının Tip 1 DM'li hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada insülin detemir ve aspartın birlikte kullanıldığı bazal bolus tedavinin insan insülinleri ile yapılan tedaviye göre HbA1c (HbA1c sırasıyla %7.88'e karşılık %8.11; $p < 0.001$) düzeyinde belirgin olarak daha düşük değerler ($p < 0.001$) elde edildiğini göstermiştir.⁴⁵ Yakın zamanda yapılan ve sekiz randomize klinik çalışmayı kapsayan bir meta-analiz ve bazı çalışmalarda NPH insülin ile karşılaştırıldığında açlık kan glukozu seviyeleri, insülin detemir lehine daha düşük bulunmuştur.⁵⁴⁻⁵⁶

2. Hızlı etkili (Bolus) insülin analogları

Subkutan olarak enjekte edilen regüler insan insülini heksamerlerinin yavaş disosiyasyonu, insülinin dolaşımdaki pik konsantrasyona 2 saat sonra ulaşmasına neden olur. Ayrıca pik konsantrasyon, normal prandiyal insülin salgısının seviyesinin altındadır. Bu durum postprandiyal hiperglisemiye yol açabilir. Bununla birlikte regüler insan insülininin etki süresi 8 saate kadar sürebilmektedir. Bu nedenle geç postprandiyal dönemde hipoglisemiler gözlenebilir. Hızlı etkili insülin analogları (insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulusin) subkutan enjeksiyonu takiben hızlıca monomerlere parçalanmaları, hızlıca kana geçmeleri ve prandiyal insülin salgısına benzer seviyelere ulaşmaları

sayesinde hızlıca ve etki gösterirler ve postprandiyal hiperglisemiye daha iyi kontrol ederler.

a. İnsülin Aspart

İnsülin aspart, insülinin B28 pozisyonundaki aspartik asit ile prolin amino asidinin yer değiştirmesi ile oluşur. Bu yapısı sayesinde, regüler insan insülinine göre heksamer oluşturma eğilimi daha azdır; bu durum insülin aspartın regüler insan insülinine göre deri altı dokudan daha hızlı emilmesini sağlar.⁵⁸ İnsülin aspartın etkisi deri altı enjeksiyonunu takiben yaklaşık olarak 10-20 dakika içinde başlar. Maksimum etki enjeksiyondan sonraki 1-3 saat içinde elde edilir. Etki süresi ise 3-5 saat'tir.⁵⁹

Glisemik kontrol

Tip 1 DM'li hastalarda yapılan klinik çalışmalarda regüler insan insülinle karşılaştırıldığında insülin aspart ile elde edilen öğün sonrası kan glukoz düzeyleri daha düşük bulunmuştur.

Sırasıyla 1070 ve 884 hastadan oluşan iki uzun dönem çalışmada, insülin aspart insan insülinine göre HbA1c'yi %0.12 [%95 C.I. 0.03; 0.22] ve %0.15 [%95 C.I. 0.05; 0.26] oranında azaltmıştır. Aynı zamanda postprandiyal glisemi düzeyleri insan insülinine kıyasla daha düşük bulunmuştur.^{57,60,61} Tip 2 DM'li 231 hastada yapılmış bir çalışmada ise 3 ay boyunca uygulanan tedavi sonucunda insülin aspart HbA1c oranını insan insülinine kıyasla daha fazla düşürmüştür (0.91'e karşılık 0.73, p=0.025).⁶²

Tedavi uyumu

Avrupa çalışmasında insülin aspart ile tedavi memnuniyeti skoru (DTSQ) insan insülinine kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir (skor sırasıyla 32'ye karşılık 29.7, p<0.001).⁶⁰

Gebelerde yapılan insan insülini ve insülin aspart karşılaştırmasında, insülin aspart grubu insan insülini grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla tedavi memnuniyeti bildirmiştir. İnsülin aspart grubu esnek tedavi sebebi ile mevcut tedaviye devam etme istekliliği bildirmiştir.⁶³

Hipoglisemi

Heller ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 6 haftalık ve 155 Tip 1 DM'li hastanın dahil edildiği insan insülini ve insülin aspart karşılaştırma çalışmasında majör noktörmal hipoglisemi oranı insan insülinine kıyasla % 72 daha düşük bulunmuştur.⁶⁴

Kuzey Amerika ve Avrupa çalışmalarında da insan insülini ile karşılaştırıldığında majör noktörmal hipoglisemi ve geç postprandiyal hipoglisemi oranları (4-6 saat) insülin aspart grubunda anlamlı olarak daha düşüktür.^{57,60,61}

b. İnsülin Lispro

İnsülin lispro hızlı etkili bir insülin analogudur. Amino asit zincirinde insan insülinine göre B zincirindeki 28 ve 29. pozisyonda proline ve lizin yer değiştirmiştir. Bu sayede subkutan dokudan daha hızlı bir şekilde emilmektedir. İnsülin lispro ile Regüler Human Insulin (RHI)'ya kıyasla maksimum insülin konsantrasyonuna daha hızlı ve kısa sürede ulaşılmaktadır.⁶⁵

İnsülin lispronun regüler insan insülinine kıyasla etkisinin daha hızlı başladığını ve etki süresinin daha kısa olduğu kanıtlanmıştır. İnsülin lispro subkutan dokudan verildikten sonra etkisi 10-15 dk içinde başlamaktadır.⁶⁶

Glisemik kontrol

Klinik çalışmalar göstermektedir ki İnsülin lispro ile 1 ve 2 saat sonraki Post Prandial Glukoz (PPG) seviyeleri RHI'ne benzer ya da daha fazla iyileşme göstermektedir. HbA1c değerlerindeki iyileşme iki insülin içinde benzerdir. Sürekli cilt altı insülin infüzyonu ile PPG ve HbA1c değerlerinde insülin lispro ile RHI'ne kıyasla daha fazla bir düzelmeye olmaktadır.⁶⁵

Hipoglisemi

İnsülin lispro insan insülini kadar güvenlidir. Klinik çalışmalarda hipoglisemi oranları insülin lispro kullanan hastalarda RHI'ya benzer ve gece hipoglisemi ve ciddi hipoglisemi oranları insülin lispro ile RHI'ne göre daha düşük bulunmuştur.⁶⁵

c. İnsülin Glulisin

İnsülin glulisin hızlı etkili bir insülin analogudur. Amino asit diziliminde B3 pozisyonundaki asparjin yerine lizin, B29 pozisyonundaki lizin yerine glutamik asidin gelmesi ile molekül fizyolojik pH'da insan insülinine göre daha çözünür hale gelmiştir ve daha hızlı emilimine olanak sağlamıştır. İçeriğinde çinko bulunmaması molekülün heksamer kompleks oluşumunu engellemektedir. Ayrıca Polisorbitat 20 içeriği molekülün stabilizasyonunu artırır ve fibril oluşumunu engeller.⁶⁷ İnsülin glulisinin regüler insan insülinine kıyasla etkisinin daha hızlı başladığını ve etki süresinin daha kısa olduğu kanıtlanmıştır. İnsülin glulisin subkutan olarak enjekte edildiğinde, glukozu düşürücü etkinliği 10-20 dakika içinde başlar.⁶⁶ İnsülin glulisinin absorpsiyonu insan insülinine kıyasla iki kat daha hızlıdır.⁶⁸

Glisemik kontrol

Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan çalışmada öğün öncesi uygulanan insülin glulisin ile daha iyi PPG ve HbA1c kontrolü sağlanmıştır. Öğün sonrası uygulanan insülin glulisin ve öğün öncesi uygulanan RHI ile PPG ve HbA1c kontrolü benzerdir.⁶⁹ Tip 2 DM'li hastalarda yapılan çalışmada insülin glulisin PPG'yi insan RHI'e kıyasla daha fazla oranda düşürür.⁷⁰ Tip 1 diyabetli adolesan ve çocuklarda insulin glulisine RHI'e göre subkutan dokudan daha hızlı emilir ve sistemik dolaşımında daha kısa süre kalır. Ayrıca insülin glulisin RHI kadar güvenli ve iyi tolere edilir.⁷¹

Hipoglisemi

RHI etki süresi ve pik seviyeye ulaşma süresi, insülin glulisinden daha uzundur. İnsülin glulisin RHI'ne kıyasla daha az oranda noktural hipoglisemiye yol açmaktadır.⁷² Öğün öncesi ve öğün sonrasında verilen insülin glulisin ile RHI'ne oranla daha az oranda ciddi hipoglisemi görülmektedir.⁶⁹

3. Bifazik (Hazır karışım/premiks) insülin analogları

Hazır karışım insülinler, hem bazal hem de prandiyal insülinleri yapısında bulundurmaktadır. Hazır karışım Bifazik insan insülinleri (Bİİ) yapılarında %30 regüler ve %70 NPH içermektedir. İçeriğinde bulunan regüler insülinin etkisinin geç ortaya çıkması nedeni ile yemeklerden (genellikle kahvaltı ve akşam yemeği) yarım saat önce enjekte edilmesi gerekmektedir. Hastaların %75'inin insülin uygulama zamanına uymadığı göz önüne alındığında bu durum tedavi uyumunu güçleştirebilir.⁷³ Bunun yanı sıra Bİİ, fizyolojik insülin salgısının ulaştığı pik seviyelere ulaşmamaktadır. Hazır karışım (bifazik) insülin analogları ise hızlı etkili analoglar ve onların protamin eklenmiş hallerini içermektedir.⁷⁴

a. Bifazik İnsülin aspart 30 (BIASp 30)

BIASp 30 çözünür insülin aspart (%30) ve protamine insülin aspart (%70) içeren bir bifazik insülin ve aspartın farmakokinetik özellikleri karışım içinde de korunmuştur.⁷⁵ Subkutan uygulama sonrası etki başlangıcı 10-20 dakikadır. Maksimum etki, enjeksiyondan sonra 1-4 saat içinde elde edilir. Etki süresi 24 saate kadar uzamaktadır. BIASp 30 ile elde edilen maksimum serum insülin konsantrasyonu Bifazik İnsan İnsülinleri 30 (Bİİ 30) ile elde edilenden yaklaşık %50 daha fazladır.⁷⁶ Maksimum konsantrasyona erişmek için gereken süre Bİİ 30'un, yaklaşık, yarısı kadardır. Bİİ'ye göre etki başlangıcı hızlıdır, bu nedenle yemeğe yakın bir zamanda (yemeğin ilk 0-10 dakikası

içinde) verilebilir.^{75,77} Yakın zamanda yapılmış bir klemp çalışmasında BIASp 30 Bİİ 30'a göre daha erken ve yüksek aktivitesiyle daha iyi bir farmakodinamik ve farmakokinetik profil gösterdiği görülmüştür.⁷⁸

Hipoglisemi

BIASp 30 ile Bİİ 30'un CGMS (sürekli glukoz monitorizasyon sistemi) ile karşılaştırmasında, BIASp 30'un daha az noktural hipoglisemiye neden olduğu gösterilmiştir.⁷⁹ Boehm ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü 24 aylık çalışmada, ilk yılda majör hipoglisemi sayısı BIASp 30 ile Bİİ 30'un yarısı kadar olmuştur, ikinci yılda ise bu oran BIASp 30 lehine istatistikî anlam kazanmıştır.^{80,81} Büyük çaplı gözlemsel çalışmalarda Bİİ 30 kullanan hastalarda BIASp 30'a geçişte tüm hipoglisemilerde azalma bildirilmiştir.⁸²

Glisemik Kontrol

Yapılan randomize çalışmalarda bifazik analogların %40'a kadar daha iyi postprandiya kontrol sağladığı gösterilmiştir.^{80,83} Açık etiketli, randomize, 4 periyodlu çaprazlamalı çalışmada yemekten hemen önce veya yemekten sonra uygulanan BIASp 30, aynı biçimde uygulanan Bİİ 30'dan daha iyi PPG kontrolü sağlamıştır.⁸⁴ Başka bir karşılaştırma çalışmasında da postprandiya glukoz artışları akşam yemeğinden sonra %44 ve kahvaltıdan sonra %34 daha düşük olmuş ve ortalama postprandiya glukoz artışları anlamlı biçimde düşük olmuştur.⁸⁵

Tedavi uyumu

BIASp 30, Tip 2 diyabetli hastalarda gerekli olduğu şekilde günde bir ile üç doza kadar kullanılabilir. Aralıklı olarak günde 2 doz kullanılmakla birlikte tek ve 3 doz kullanımında da anlamlı HbA1c düşüşleri sağlamaktadır.^{85,86} Tedaviye başladıktan sonra aynı insülinle intensifikasyona (bir, iki ve üç doz) imkan sağlaması ve yemekten hemen önce veya ilk 10 dk. içinde yapılabilmesi nedeniyle hastanın tedaviye uyumunu artıran bir tedavi seçeneği sunmaktadır.⁸⁷

b. Bifazik insülin lispro

Prandiya insülin ihtiyacını karşılayan insülin lispro ve bazal insülin ihtiyacını karşılayan protamine insülin lispronun karışımıdır. 25/75 ya da 50/50 oranlarında karışımlardır.

Hipoglisemi

Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda yapılan klinik çalışmalar, insülin lispro kullanan hastalarda regüler insüline göre gece hipoglisemisi episodlarının azaldığını göstermiştir.

Bazı çalışmalarda gece hipoglisemisindeki azalma gündüz hipoglisemisindeki artışla ilişkilidir.⁸⁸

Glisemik kontrol

Karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada, bifazik insülin lispro ile Bİİ 30'a göre serum glukoz pik artışının (sırasıyla 76 ± 7 mg/dl ve 94 ± 5 mg/dl, $P=0.05$) daha düşük olduğu gösterilmiştir. Serum insülin konsantrasyonunun, bifazik insülin lispro 25 sonrası Bİİ 30'a göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla 103 ± 18 mU/l ve 87 ± 13 mU/l, $P=0.05$).⁸⁹

Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda yapılan klinik çalışmalar, insülin lispro ile postprandiyal

hipergliseminin regüler insüline göre daha iyi kontrol edildiğini göstermiştir.⁸⁸

Tartışma

Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de diyabet ciddi oranda artış göstermektedir.¹³ Bununla birlikte diyabette etkin glisemik kontrolün sağlanamaması uzun dönemli komplikasyonların gelişiminde de artış olması ile sonuçlanmaktadır.¹⁴

Doktorlar ve yardımcı sağlık personeli kötü glisemik kontrolü diyabet hastalarını nasıl daha iyi tedavi edeceklerine yönelik zor bir görevle karşı karşıyadır. Bu durum tedavi opsiyonlarının azlığı, kısıtlı kaynaklar ve hastaların kendi hastalıklarını etkin şekilde yönetebilmeleri için ihtiyaç duyulan eğitim ile de daha kompleks hale gelmektedir. Ulusal ve uluslararası kılavuzların önerdiği glisemik hedeflere ulaşmak ise DM'ye bağlı komplikasyonları azaltmak açısından son derece önemlidir.^{11,12}

Tedavide yaşanan zorlukların üstesinden gelmek için geliştirilmiş olan insülin analogları sayesinde fizyolojik insülin salgısı insan insülinlerine kıyasla daha iyi taklit edilir. Bu sayede hastalar diyabet tedavisinin en çok korkulan ve tedaviye uyumun düşük olmasından en çok sorumlu tutulan yan etkisi semptomatik ve nokturnal hipoglisemi riskini daha az yaşarlar.^{19-34, 44-52,57,60,69,72,82,88}

Bu etki sayesinde gerçek yaşamda hastalar daha etkin glisemik kontrole ulaşırlar.^{28, 36-38, 54,56,62,65,69, 71, 83, 88, 89} Yaşam kaliteleri insan insülinleri ile tedaviye nazaran daha yüksektir.^{34, 53, 63, 87}

Analog insülinlerin sağlamış olduğu bu avantajlar sayesinde daha erken dönemde insülin tedavisine başlamanın kolaylaşması, daha etkili bir tedavinin gerçekleştirilmesi ve uzun dönemli komplikasyonların bu sayede azalması mümkün olabilir.

Kaynaklar

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*,1998, 352:854-865
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*,1998, 352:837-853
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 28:103-117
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*,2000, 321:405-412
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* ,2003, 348:383-393
6. Genuth S, Eastman R, Kahn R et al. Implications of the United kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care*,2003, 26:S28-S32
7. Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. *Endocr Pract*,2006, 12:25-30
8. Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*,2006, 29:877-882
9. Kirkman MS, McCarren M, Shah J, Duckworth W, Abaira C. The association between metabolic control and prevalent macrovascular disease in Type 2 diabetes: the VA Cooperative Study in diabetes. *J Diabetes Complications*,2006, 20:75-80
10. Martin S, Schneider B, Heinemann L et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia*,2006, 49:271-278
11. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*,2003, 26:S33-S50
12. IDF Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2011.
13. Satman İ et al. TURDEP II results. *Turkish Endocrinology and Metabolism Congress 2010*
14. İlkova İ et al. IDMPS Turkey 3rd wave results – The profile of Type 2 DM patients and the treatment methods. *National Diabetes Congress 2010*
15. Barnett AH. A review of basal insulins. *Diabet. Med*,2003, 20, 873-885

16. Lepore M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneous Injection of Long-Acting Human Insulin Analog Glargine, NPH Insulin, and Ultralente Human Insulin and Continuous Subcutaneous Infusion of Insulin Lispro *Diabetes*,2000, 49:2142–2148
17. Ratner RE. et al. Less Hypoglycemia With Insulin Glargine in Intensive Insulin Therapy for Type 1 Diabetes *Diabetes Care*,2000, 23:639–643
18. Ashwell S.G. et al. Improved Glycaemic Control with Insulin Glargine plus Insulin Lispro: A multicentre, Randomized, Cross-over Trial in People with Type 1 Diabetes. *Diabetic Medicine*,2006, 23, 285-292
19. Home P.D. et al. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 545–553.
20. Raskin P. et al. 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, 23:1666–1671
21. Benedetti M. et al. A One Year, Randomised, Multicentre Trial Comparing Insulin Glargine with NPH Insulin in Combination with Oral Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm. Metab Res* 2003;35: 189-196
22. Herwig J. et al. Glycaemic Control and Hypoglycaemia in Children, Adolescents and Young Adults with Unstable Type 1 Diabetes Mellitus Treated with Insulin Glargine or Intermediate-acting Insulin *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*,2007, 20: 517-525
23. Mullins P. et al. Negative Binominal Meta-Regression Analysis of Combined Glycosylated Hemoglobin and Hypoglycaemia Outcomes Across Eleven Phase III and IV Studies of Insulin Glargine Compared with NPH Insulin in Type 1 and Type 2 DM. *Clinical Therapeutics Volume* 29, Number 8, 2007; 1607-1619
24. White NH. et al. Comparison of Glycaemic Variability Associated With Insulin Glargine and Intermediate-Acting Insulin when used as the Basal Component of Multiple Daily Injections for Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*,2009, 32:387-393
25. Fritsche A et al. Glimperide Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-959.
26. Tsai ST et al. First Insulinization with Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in a Real-world Setting in Asia. *Journal of Diabetes* 3 ,2011, 208-216
27. Chase HP. et al. Insulin Glargine Versus Intermediate-Acting Insulin as the Basal Component of Multiple Daily Injection Regimens for Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. 10.1016/j.jpeds.2008.04.063
28. Pan CY. et al. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients *Diabetes Research and Clinical Practice* 76 ,2007, 111–118
29. Riddle MC. et al. The Treat-to-Target Trial Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*,2003, 26:3080–3086
30. Home P.D. et al. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes, Obesity and Metabolism* ,2010, 12:772-9.
31. Linn T. et al. Nocturnal Glucose Metabolism after Bedtime Injection of Insulin Glargine or Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*,2008, 93: 3839–3846
32. Bolli G.B. et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* ,2009, 19: 571-579
33. Eliaschewitz F.G. et al. Therapy in Type 2 Diabetes: Insulin Glargine vs. NPH Insulin Both in Combination with Glimperide. *Archives of Medical Research*,2006, 37: 495–501
34. Witthaus E. et al. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*,2001, 18: 619-625
35. Bradley C, Gilbride CJ. Improving treatment satisfaction and other patient-reported outcomes in people with type 2 diabetes: the role of once-daily insulin glargine. *Diabetes Obes Metab.* 2008, Jul;10 Suppl 2:50-65
36. Schreiber S.A., Russmann A. Long-term efficacy of insulin glargine therapy with an educational programme in type 1 diabetes patients in clinical practice. *Current Medical Research and Opinion*, 2007, Vol. 23, No. 123131–3136
37. Gordon J et al. A comparison of intermediate and long-acting insulins in people with type 2 diabetes starting insulin: an observational database study. *Int J Clin Pract*, 2010, 64, 12, 1609–1618
38. Rhoads G. et al. Comparison of Incidence of Acute Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Following Initiation of Neutral Protamine Hagedorn Insulin Versus Insulin Glargine. *Am J Cardiol*, 2009;104:910 –916
39. Kurtzhals P. Engineering predictability and protraction in a basal insulin analog: the pharmacology of insulin detemir. *Int J Obesity*, 2004; 28 Suppl. 2: S23-8
40. Hirsch IB. Insulin analogues. *New Engl J Med*, 2005; 352: 174-83
41. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* ,2005; 28: 1107-12
42. Heise T, Nosek I, Rønn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* ,2004; 53: 1614-20

43. Hermansen K. et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2004; 47:622–629
44. Dornhorst A, Lüddecke HJ, Sreenan S, et al. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 523 -8
45. Rašlová K, Bogoev M, Raz I, et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004 ; 66 (2): 193 -201. Corrigendum: *Diabetes Res Clin Pract* 2006 ; 72 : 112
46. Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005 ; 7 : 56 -64
47. Fajardo Montañana C, Hernández Herrero C, Rivas Fernández M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight type 2 diabetes patients – the PREDICTIVE™ BMI clinical trial. *Diabet Med* 2008
48. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 : 1269 -74
49. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006 ; 28 : 1569 -81
50. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1716 -30
51. Rosenstock J, Davies M, Home P, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when added to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51: 408 -26
52. Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam J-L. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes – results of the randomized, controlled PREDICTIVE™ 303 study. *Diabetes Obes Metab* 2007 ; 9 : 902 -13
53. Athena Philis-Tsimikas. An update on the use of insulin detemir, with a focus on type 2 diabetes (drug evaluation update); *Expert Opin. Pharmacother.* 2008, 9(12):2181-2195
54. P. Valensi, E. Cosson, Is insulin detemir able to favor a lower variability in the action of injected insulin in diabetic subjects? *Diabetes Metab.* 2005 31: 4S34–4S39.
55. G.E. Peterson, Intermediate and long-acting insulins: a review of NPH insulin, insulin glargine and insulin detemir, *Curr. Med. Res. Opin.* 2006,22: 2613–2619.
56. K. Horvath, K. Jeitler, A. Berghold, S.H. Ebrahim, T.W. Gratzler, J. Plank, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus, *Cochrane Database Syst. Rev.*2007, 2
57. Heler S. et al Diversity in diabetes: the role of insulin aspart *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Jan;28(1):50-61
58. Tamas G.Y et al. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001,54: 105–114.
59. NovoRapid Flexpen Kısa Ürün Bilgisi
60. Home PD, Lindholm A, Riis A; European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs.human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000; 17: 762–770.
61. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 583–588.
62. Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, Linn T. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1023–1027
63. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007;30(4):771-6
64. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a doubleblind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21:769–775.
65. Wilde MI, McTavish D. Insulin lispro: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. *Drug* 1997; 54:597-614
66. Becker R. Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113:435-443
67. Becker R. Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity. *Diabetes Technology Ther* 2007;9: 109-121
68. Becker R. Frick AD, Nosek L, Heinemann L, Rave K. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2506-2507
69. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine. *Endocr Pract* 2005;11: 11-17

70. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 : 2363-2368
71. Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2100-2105
72. Raymen G, Profozic V, Middle M. Insulin glulisine imparts effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 ; 76:304-312.
73. Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diab Res Clin Pract* 1999;43:137
74. Raskin P et al. Initiation of insulin therapy in patients with type 2 diabetes failing oral therapy. *Diab Care* 2005; 28:2811
75. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin aspart in a 30/70 premixed formulation. Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care* ,1997, Vol.20, No.10 , 1612-1614
76. Jacobsen L.V,Sogaard B., Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol* 2000, 56;399-403
77. Home P.D, Barriconal L,Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1999, 55:199-203
78. Heise T, Heinemann L, Hövelmann U, Brauns B, Nosek L, Haahr HL, Olsen KJ Biphasic insulin aspart 30/70: pharmacokinetics and pharmacodynamics compared with once-daily biphasic human insulin and Basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2009 32:1431-1443
79. McNally P G, Dean J D, Morris A.D, Wilkinson P D, Compion G, Heller S R. Using continuous glucose monitoring to measure the frequency of low glucose values when using biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in individuals with type 2 diabetes *Diabetes Care* 2007, Vol 30, No 5, 1044-1048
80. Boehm B O, Home P.D., Behrendt C., Kampt N.M., Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. 2002, *Diabetes UK, Diabetes Medicine*;19,393-399
81. Boehm B. O, Vaz J.A,Brondsted L, Home P.D, Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine* ,2004,15: 496-502
82. Shestakova M, Sharma S.K, Almustafa M, Min K.W, Ayad N, Azar S.T, Danculescu R. et al. Transferring type 2 diabetes patients with uncontrolled glycaemia from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30: experiences from the PRESENT study. *Current Medical Research and Opinion* 2007, Vol 23, No.12, 3209-3214
83. McSorley P T,Bell P M, Jacobsen L V, Kristiansen A, Lindholm A *Clinical Therapeutics*. Twice-daily biphasic insulin aspart 30 versus biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in adults with type 2 diabetes mellitus. 2002 Vol 24,No.4, 530-539
84. Kapitza C,Rave K, Ostrowski K et al Reduced postprandial glycaemic excursion with biphasic insulin Aspart 30 injected immediately before a meal. *Diabet Med* 2004;21:500-501
85. Garber A, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, Braceras R, Allen E, Jain R. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006;8(1):58-66
86. Ligthelm R J. *Primary Care Diabetes*. Self-titration of biphasic insulin aspart 30/70 improves glycaemic control and allows easy intensification in a Dutch clinical practice 2009 3,97-102
87. Unnikrishnan A.G, Tibaldi J, Hadley- Brown M, Krentz A.J, Ligthelm R.J, Damcı T. Practical guidance on intensification of insulin therapy with BIAsp 30: a consensus statement *Int J Clin Pract.* 2009 Nov;63(11):1571-7
88. Wilde MI, McTavish D. Insulin lispro: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. *Drug* 1997; 54:597-614
89. Koivisto VA, Tuominen JA, Ebeling P. Lispro Mix25 Insulin As Premeal Therapy in Type 2 Diabetic Patients *Diabetes Care* 1999;22:459-462)

Yazışma Adresi / Correspondence:

Prof. Dr. Bekir ÇAKIR

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

e-posta: bcakir@ybu.edu.tr