

Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavisinin Etkinliğini Belirleyen Faktörler*

PREDICTIVE FACTORS FOR SUCCESSFUL INSULIN THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Zehra Özlem Selimoğlu¹, Ahmet Muhtar Şengül¹, Sema Uçak², Güler Türkes², Yüksel Altuntaş³

Özet

Amaç: Maksimal dozda oral antidiyabetik ilaç tedavisine rağmen istenilen kan şekeri regülasyonu sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda, insülin tedavisinin etkinliğini belirleyen faktörlerin irdelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya WHO kriterlerine göre tip 2 diabetes mellitus tanısı konmuş, 6 aydan uzun süredir maksimal dozda oral antidiyabetik almasına rağmen istenilen düzeyde kan şekeri regülasyonu sağlanamadığı için insülin tedavisine geçilen ve en az 6 aydır insülin tedavisi alan 145 hasta (yaş 57.00±11.05 yıl, vücut kitle indeksi (VKİ) 28.8±5.4 kg/m², diyabet süresi 11.6±7.8 yıl) dahil edilmiştir. Açlık kan şekeri, bazal c-peptid düzeyi, HbA1c, kan basıncı, vücut ağırlığı ile serum lipidleri insülin tedavisine başlamadan önce ve takip periyo-dundaki son vizitte değerlendirilmiştir.

Bulgular: Açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1c düzeyleri tedavi sonrasında anlamlı olarak azalmıştır (p<0.001, her ikisi için). Vücut ağırlığındaki ortalama artış 4.3 kg'dır (p<0.001). İnsülin tedavisinin ikinci yılı sonunda hastalar değerlendirildiğinde, diyabetin başlangıç yaşıyla insüline başlama zamanı, diyabet süresi ve insülin ihtiyacı arasında belirgin korelasyon mevcuttu (r = 0.19, p<0.01, r = -0.24, p<0.05, r = -0.21, p<0.01). Diyabet süresi ile insüline başlama zamanı (r = 0.90, p<0.01) ve c-peptid düzeyleri arasında da belirgin korelasyon vardı (r = -0.37, p<0.01). Hastalar diyabet başlangıç yaşına göre 2 gruba ayrıldı (grup 1 <40 yaş, grup 2 >40 yaş), grup 1'de HbA1c düzeyleri ve insülin ihtiyacı yüksek, c-peptid düzeyi düşük bulundu. 10 yıldan daha uzun süredir diyabeti olan hastalarda metabolik kontrolün daha kötü olduğu (HbA1c % 8.12±0.95, p<0.05) ve c-peptid düzeyinin düşük olduğu görüldü (2.92±1.41 ng/ml, p<0.05).

Yorum: Tip 2 diyabetlilerde insülin tedavisinin ikinci yılı değerlendirildiğinde metabolik kontrol iyi olmasına rağmen hastaların kilo aldıkları (4.3 kg) tespit edildi. Diyabetin erken yaşta başlaması (özellikle <40 yaş), daha uzun süredir diyabetik olmak ve yüksek VKİ değeri insülin tedavisine başlama zamanında ve tedaviye cevapta bağımsız belirleyicilerdir.

Anahtar sözcükler: Tip 2 diyabet, oral antidiyabetiklere sekonder yanıtızlık, insülin, vücut kitle indeksi

Summary

Objective: Predictive factors for successful insulin therapy in type 2 diabetic patients with poor glycemic control despite using maximum dose of oral antidiabetic therapy were investigated.

Method: One hundred forty five patients (age 57.00±11.05 yrs, body mass index (BMI) 28.8±5.4 kg/m², diabetes duration 11.6±7.8 yrs) with type 2 diabetes according to WHO criteria using insulin therapy for at least 6 months because of poor glycemic control with maximum dose of oral antidiabetic drugs for a minimum of 6 months were included in the study. Fasting blood sugar, basal c-peptide level, HbA1c, blood pressure, BMI, and serum lipids were evaluated before and after insulin therapy.

Results: Fasting blood sugar and HbA1c levels decreased significantly after insulin treatment (p<0.001, for both). The overall increase in body weight was about 4.3 kg (p<0.001). When we evaluated the patients at the end of the second year of insulin treatment, there were a strong correlation between the age of onset of diabetes, insulin treatment beginning age, diabetes duration, and insulin requirement (r = 0.19, p<0.01, r = -0.24, p<0.05, r = -0.21, p<0.01). We also found significant correlation between diabetes duration, insulin treatment beginning age (r = 0.90, p<0.01), and c-peptide levels (r = -0.37, p<0.01). Patients were divided into two groups according to the age of onset of diabetes (group 1 <40 yrs, group 2 >40 yrs). In the first group, HbA1c level and insulin requirement were found to be high, although c-peptide levels were low. Insulin treatment beginning age was found to be low compared to the second group. Patients with diabetes duration longer than 10 years had poor metabolic control (HbA1c % 8.12±0.95, p<0.05) and low c-peptide levels (2.92±1.41 ng/ml, p<0.05).

Conclusion: At the end of the second year of the insulin treatment in type 2 diabetics, patients had weight gain about 4.3 kg despite good metabolic control values. Earlier age of onset of diabetes (especially <40 yrs), longer diabetes duration and high BMI were the independent predictors of the successful insulin treatment.

Key words: Type 2 diabetes, secondary failure to oral antidiabetic therapy, insulin, body mass index

* Bu makale, 37. Ulusal Diyabet Kongresi 2001'de poster olarak sunulmuştur.

¹) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği, Aile Hekimliği Uzmanı.

²) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği, Asistan.

³) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği Şefi, İç Hastalıkları Uzmanı, Doç. Dr.

Bozulmuş insülin sekresyonu, periferik ve hepatik insülin direnci ile birlikte, tip 2 diyabetli hastaların metabolik durumlarını ve tedaviye cevaplarını yansıtır.^{1,2} Bunlardan hangisinin esas patolojiyi oluşturduğu ayırt edilemese bile, hepsinin neden olduğu sonuç hiperglisemidir. Kan şekeri yüksekliği fasit daire oluşturarak beta hücre fonksiyonunu ve hücrelerin insüline hassasiyetini azaltır.^{3,4} Bu nedenle tip 2 diyabetin tedavisindeki amaç sadece hiperglisemiyi regüle etmek değil, beta hücre fonksiyonunu olabildiğince koruyup hiperglisemiyi ve periferik hiperinsülinemiyi mümkün olduğunca azaltarak makrovasküler komplikasyonları önlemek olmalıdır.⁵ Oral antidiyabetik ilaç (OAD) ile kan şekeri regüle olan hastalarda metabolik kontroldeki bozulma (sekonder yetersizlik) insülin ihtiyacının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.⁶ Oral antidiyabetik tedaviye sekonder yanıtızlık oranları % 3-36 yıl arasında değişmektedir ve diyabet süresi ilerledikçe bu oran artmaktadır.⁷ OAD'ye sekonder yanıtızlık oranlarındaki bu farklılık sekonder OAD yetersizliğinin tam anlamıyla tanımlanamamasından kaynaklanmaktadır.⁸ Bu oranın % 10'u geçmemesi gerektiği birçok araştırmacı tarafından ifade edilmiştir. Ne yazık ki, sekonder yetersizliğin iyi ifade edilememesinin ötesinde buna neden olan metabolik bozukluğun derecesi de standardize edilememiştir.⁹

Son yıllarda yapılan çalışmalar tip 2 diyabetin tedavisinde insülinin oral antidiyabetik ilaçlar kadar etkili ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalardan en önemlisi United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)'de Tip 2 diyabetli 5102 hasta 10 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu çalışmada yoğun farmakolojik tedavi (insülin veya diğer) altındaki diyabetlilerde sıkı kan şekeri kontrolünün mikrovasküler komplikasyonlardaki önemi tayin edilmiş, makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde ise kan basıncı kontrolünün önemli olduğu gösterilmiştir.¹⁰

Mükemmel glisemik kontrolün tip 2 diyabetlilerde mikrovasküler komplikasyonları önlemedeki faydası aşikar¹¹ olmakla birlikte, iyi glisemik kontrolü belirleyen faktörler hakkında çok az bilgi sahibiz.

İyi glisemik kontrolü belirleyen faktörleri değerlendirmek amacı ile daha önce yapılan çalışmaların birçoğu tip 1 diyabetle ilgilidir.^{12,13} Bu çalışmalarda diyabetin tipi, uygulanan insülin tedavisinin ve düzenli ev yaşamının iyi glisemik kontrolde etkili faktörler olduğu tespit edilmiştir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, insülin tedavisi uygulanan tip 2 diyabetlilerde iyi glisemik kontrolü belirleyen faktörleri retrospektif olarak irdelemektir.

Gereç ve Yöntem

Araştırma maksimal dozda oral antidiyabetik kullanıldığı halde son 6 ayda metabolik kontrolün sağlanamaması nedeni ile insülin tedavisine geçilen tip 2 diyabetli 145 hastayı kapsamaktadır.

Örneklem grubu olarak 1996-2000 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğinde takip edilen, gerekli klinik ve laboratuvar incelemeleri yapılarak WHO kriterlerine göre tip 2 diabetes mellitus tanısı konmuş ve en az 6 aydır insülin kullanan hastalar alınmıştır. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1
Hastaların genel özellikleri

n	145
K/E	112 / 33
Yaş (yıl)	57.35 ±11.05
Diyabet başlangıç yaşı (yıl)	45.90 ± 10.35
Diyabet süresi (yıl)	11.60 ± 7.18
İnsülin başlama zamanı (yıl)	10.81 ± 7.21

Vakalarda insülin tedavisine başlamada etkili olabilecek modeller ile insülin tedavisinin etkinliğini belirleyen faktörlerin tespiti amacıyla, insülin tedavisi öncesi ve sonrasındaki VKİ, HbA1c, serum lipidleri, bazal c-peptid değerleri karşılaştırılmış ve bunların diyabet süresi, diyabet başlangıç yaşı, komplikasyonların varlığı, insülin tedavisine başlama zamanları ve insülin ihtiyacı ile olabilecek ilişkilerinin irdelenmesine çalışılmıştır.

Bulgular

Hastaların ortalama insülin kullanım süreleri 18.8 aydır (6-32 ay). İnsülin tedavisi öncesindeki ve insülin tedavisine başladıktan en az 6 ay sonraki laboratuvar ve kan basıncı değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Diyabet başlangıç yaşı ile insüline başlama zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş ($p<0.01$, $r = 0.19$), diyabet başlangıç yaşı ile insülin ihtiyacı arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.01$, $r = 0.21$). Diyabetin süresi ile insüline başlama zamanı arasında pozitif ($p<0.001$, $r = 0.90$), insülin öncesi c-peptid düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.01$, $r = -0.37$). İnsüline başlama zamanı ile insülin öncesi c-peptid düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$, $r = -0.46$).

İnsülin ihtiyacı ile insülin öncesi VKİ arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.05$, $r = 0.18$). C-peptid düzeylerinde, insülin tedavisi öncesi ve sonrasında is-

Tablo 2
Vakaların insülin tedavisi öncesi ve sonrasındaındaki değerleri

	İnsülin öncesi	İnsülin sonrası	t-test
AKŞ (mg/dl)	184±42	164±31	p<0.001
HbA _{1c} (%)	10.06±2.03	7.99±1.07	p<0.001
VKİ (mg/m ²)	28.80±5.40	30.57±6.04	p<0.001
T Kolesterol (mg/dl)	210.68±49.19	186.46±39.70	p<0.01
LDL-kolesterol (mg/dl)	134.56±36.22	117.42± 4.41	p<0.01
HDL-kolesterol (mg/dl)	46.44±12.58	49.66±15.33	p<0.05
Trigliserid (mg/dl)	178.69±115.49	150.42±89.52	p<0.01
Bazal c-peptid (ng/ml)	2.38±0.94	2.29±0.23	Anlamli değil
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	147±32	148±34	Anlamli değil
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	89 ± 24	91±25	Anlamli değil

tatiksels olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05). İnsülin öncesi c-peptid düzeyleri ile diyabet süresi ve insülin başlama zamanı arasında negatif korelasyon bulunmuştur (p<0.05, r = -0.37, p<0.05, r = -0.46). VKİ, insülin tedavisi sonrasında anlamlı oranda artmıştır (p<0.001). HbA_{1c} değerlerinde insülin tedavisi sonrasında anlamlı derecede düşüş tespit edilmiştir (p<0.001). Total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid değerlerinde insülin tedavisi sonrasında anlamlı düşüşler tespit edilmiştir (p<0.001, hepsi için). HDL-kolesterol değerlerinde ise insülin tedavisi sonrasında anlamlı oranda yükselme görülmüştür (p<0.001).

Diyabet süresine göre hastaları 2 gruba ayırdığımızda elde edilen veriler Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3
Diyabet süresine göre hastaların klinik ve biyokimyasal değerleri

	Grup 1 0-9 yıl	Grup 2 ≥10 yıl	t-test
n	78	67	
İnsülin başlama zamanı (yıl)	5.16±1.27	12.82±4.22	p<0.001
HbA _{1c} (%)	7.36±0.76	8.12±0.95	p<0.05
İnsülin ihtiyacı (IU/Kg)	0.35±0.15	0.43±0.15	p<0.01
C-peptid (ng/ml)	3.69±1.10	2.92±1.41	p<0.05

Diyabet başlangıç yaşına göre gruplanan hastalardan elde edilen veriler Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4
Diyabet başlama yaşı

	Grup 1 <45 yaş	Grup 2 ≥40 yıl	t-test
Hasta sayısı	62	73	
İnsülin başlama zamanı (yıl)	8.21±3.20	11.80±6.20	p<0.05
HbA _{1c} (%)	8.26±0.88	7.56±0.76	p<0.05
İnsülin ihtiyacı (IU/Kg)	0.52±0.17	0.41±0.13	p<0.05
C-peptid (ng/ml)	2.92±0.37	3.48±1.30	p<0.05

Tartışma

Tip 2 diyabetin tedavisi halen tartışmalıdır. Hastaların birçoğunun şişman veya kilolu olması dolayısıyla, uygun diyet ve egzersiz en mantıklı tedavi olarak görülmektedir. Bu tedavi yaklaşımı mantıklı görünmesine rağmen uzun dönemde istenilen kan şekeri regülasyonunu sağlayamadığı için birçok hastada ilaç tedavisi gerekmektedir. İlaç tedavileri içerisinde insülin en son seçenek de olsa, nihai ve kesin çözüm olarak kullanılmaktadır. İnsülin, özellikle gebelerde, böbrek ve karaciğer yetersizliğinde ve oral antidiyabetik ilaçlara sekonder yanıtızlıkta tek seçenektir. İnsülin tedavisi, tip 2 diyabetlilerde eğer hastalar uygun olarak seçilir ve diyabet tedavi ekibi tarafından iyi eğitim ve destek verilirse başarılı olur.¹⁴

Çalışma sonucunda, insülin tedavisi ile istenen düzeyde glisemik kontrol sağlandığı hem açlık kan şekerinde, hem de HbA_{1c} değerlerinde görülen anlamlı azalmalar ile tespit edilmiştir. Kilo alımındaki artış anlamlı düzeyde olmakla birlikte, metabolik kontrol ve kan basıncı üzerine negatif etkisi olmamıştır. Kilo alımına rağmen serum lipidlerinde anlamlı düşmeler tespit edilmiştir.

İnsülin tedavisi sonrası kilo alımı, hastalara birçok kez diyetle ilgili uyarı yapılmasına veya özel diyetler verilmesine rağmen çok sık görülen bir durumdur. Başka çalışmalarda da, kilo alımının 2 kg/yıl¹¹ veya 4.2 kg/6 ay¹⁵ olduğu bildirilmiştir. Bazı hastalarda, kilo alımı, daha önce insülin eksikliği nedeniyle kaybedilen kiloların yerine konması şeklinde olabilir. Diğer nedenler insülinin iştah açıcı etkisi ve iştahın kontrol edilememesidir. Alınan kiloların 1/3’ü kas dokusunda, 2/3’ü ise yağ dokusunda birikir.¹⁶

Hiperinsülinemi ateroskleroz için bir risk faktörüdür¹⁷ ve bu olay erken başlanan insülin tedavisi ile engellenebilir.

Serum trigliseridlerinde ve total kolesterol ile LDL-kolesteroldeki anlamlı düzelmeler daha önceki birçok

çalışmada rapor edilmiştir.¹⁸ Serum trigliseridleri koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğundan, trigliseridlerdeki azalma, genel olarak tip 2 diyabetin ilerleyen dönemlerinde görülebilecek makrovasküler komplikasyonlarda azalma sağlayacaktır.¹⁰ Diğer bir makrovasküler komplikasyon da hipertansiyondur. Fakat bizim çalışmamızda ve diğer bazı çalışmalarda saptanan yüksek serum insülin düzeylerine rağmen kan basıncında herhangi bir artış saptanmamıştır.¹⁸

İkinci yılı sonunda elde edilen veriler, insülin ihtiyacının, hastalığın başlangıç yaşı ve süresi ile pozitif korelasyon gösterdiğini, diyabetin süresinin uzamasına paralel olarak endojen insülinin azalmasıyla insülin ihtiyacının arttığını göstermektedir.¹⁹

Diyabet başlangıç yaşı 40 yaşın altında olan grubun bazal c-peptid seviyelerinin düşüklüğü, diyabet süresinin uzaması ve artan vücut kitle indeksi ile ilgilidir.¹⁹ Bazal c-peptid düzeyleri, yani endojen insülini düşük olan bu grubun insülin ihtiyacının artması da doğaldır. Bu veriler ışığında, kan şekeri kontrolü kötü olan grup lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, diyabetin başlangıç yaşı (erken yaş), diyabetin süresi (≥ 10 yıl) ve vücut kitle indeksinin yüksek olması ($VKİ \geq 30$), insülin tedavisinin etkinliğini belirleyen bağımsız faktörler olarak tespit edilmiştir ($r = -0.63$, $r = -0.90$, $r = 0.72$).

Bu konuda yapılmış diğer bir çalışmada,²⁰ multipl lojistik regresyon hesaplamaları sonucunda, diyabet süresi ve vücut kitle indeksinin, insülin tedavisinin etkinliğini belirleyen prognostik faktörler olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada, insülin tedavisine başlamadan önce saptanan endojen insülin miktarının (bazal c-peptid) insülin tedavisinin etkinliğinde belirleyici bir faktör olmadığı tespit edilmiştir.²⁰ Başka bir çalışmada ise, kişinin demografik ve psikometrik özelliklerin insülin tedavisinin etkinliğini belirleyen bağımsız faktörler olmadığı, erken yaş, düşük VKİ ve artmış emosyonel stresin insülin tedavisinin etkinliğini belirleyen bağımsız faktörler olduğu belirtilmiştir.²¹

İnsülin tedavisinin etkinliğini belirlemek için yapılan diğer bir çalışmada ise, hastalar bazal c-peptid değerlerine göre, yetersiz beta hücre fonksiyonu olan ve yeterli beta hücre fonksiyonu olan 2 gruba ayrılmıştır. İnsülin tedavisi sonrası her iki grupta VKİ artmış, serum lipidleri ve beta hücre fonksiyonları ise değişmemiştir. Sonuç olarak oral antidiyabetiklere sekonder cevapsızlık gelişen hastaların yaklaşık 1/3'ünün sürekli insülin tedavisi alması gerektiği belirtilmiş ve diyabet süresi ile vücut kitle indeksinin insülin tedavisinin etkinliğini belirleyen bağımsız faktörler olduğu belirtilmiştir.²²

Sonuç

İnsülin tedavisi, oral antidiyabetik tedaviye sekonder yanıtsızlık gelişen tip 2 diyabetlilerde, uzun dönemler boyunca tedavi standartlarına uygun glisemi regülasyonunu sağlamakta ve diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonlarda belirgin azalma sağlamaktadır. Tedavi boyunca meydana gelen kilo artışı, serum lipidlerini, kan basıncını ve metabolik kontrolü olumsuz yönde etkilememektedir.

İnsülin tedavisinin etkinliğini belirleyen bağımsız faktörler, diyabetin erken yaşta başlaması (özellikle < 40 yaş), daha uzun diyabet süresi (özellikle ≥ 10 yıl) ve yüksek vücut kitle indeksi (özellikle ≥ 30 kg/m^2)'dir.

Kaynaklar

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
2. Taylor SI, Accili D, Imor Y. Insulin resistance and or insulin deficiency which is the primary cause of NIDDM. *Diabetes* 1994; 43: 735-39.
3. Unger RH, Grundy S. Hyperglycemia as an indicator as well as a consequence of impaired islet function and insulin resistance implications for the management of diabetes. *Diabetologia* 1985; 28: 119-21.
4. Robertson RP, Olsan CK, Zhang HJ. Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization, a new message from the insulin gene. *Diabetes* 1994; 94: 1085-89.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
6. Prando R, Odetti P, Melga P, Gusti R, Ciuchi E, Cheli V. Progressive deterioration of beta-cell function in nonobese type 2 diabetic subjects. *Diabetes & Metabolism* 1996; 22: 185-91.
7. Groop LC, Pelkores R ve ark. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1986; 9: 201-5.
8. Sheen AJ, Castillo MJ, Lefebvre PJ. Assessment of residual insulin secretion in diabetic patients using the intravenous glucagon stimulatory test: Methodological aspects and clinical applications. *Diabetes & Metabolism* 1996; 22: 397-406.
9. Clauson P, Linnarsson R, Gottsater A, Sundkvist G, Grill V. Relationships between diabetes duration, metabolic control and b-cell function in a representative population of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabetic Medicine* 1994; 11: 734-801.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 33). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352 : 837-53.
11. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 527-31.
12. Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC ve ark. Factors associated with glycemic control. *Diabetes Care* 1998; 21: 1146-53.
13. Kovacs M, Koss RE, Schnell TM ve ark. Family functioning and metabolic control of school-aged children with IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 409-14.
14. Evans A, Krentz AJ. Benefits and risk of transfer from oral agents to insulin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 1999; 21 (7): 7-22.

15. **Pedock I, Tottersall RB.** The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity onset diabetes: tablets or insulin. *Br Med J* 1984; 288: 1956-59.
16. **Groop C, Widen E, Fransill-Kollunki A ve ark.** Different effects of insulin and oral antidiabetic agents on glucose and energy metabolism in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 599-605.
17. **Makimattilo S, Nikkula K, Yki-Jarvinen H.** Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 406-12.
18. **Yki-Jarvinen H, Kappila M, Kujanyuu E ve ark.** Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1992; 327: 1426-33.
19. **Torbjörn L, Vaaler S.** Optimal glyceic control in type 2 diabetic patients. Does including insulin treatment mean a better outcome?. *Diabetes Care* 2000; 23 suppl 2: 30-4.
20. **Wolffenbuttel BH, Sels JP, Rondas-Colbers GJ ve ark.** Prognostic factors for successful insulin therapy in subjects with type 2 diabetes. *Meth J Med* 1999; 54 (2): 63-9.
21. **Nichols GA, Hillier TA, Javor K ve ark.** Predictors of glyceic control in insulin-using adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1994; 7: 701-7.
22. **Peng YS, Juang JH.** Effects of insulin therapy on non-insulin-dependent diabetics with secondary oral hypoglycemic agent failure. *Changgen Yi Xue Zo Zhi* 1998; 21(3): 271-6.

Geliş tarihi: 14.09.2001

Kabul tarihi: 04.01.2002

İletişim adresi:

Uzm. Dr. Ahmet M. Şengül
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği
Endokrinoloji - Metabolizma - Diabet Ünitesi
Şişli İSTANBUL
Tel: (0212) 231 22 09 / 2523
Faks: (0212) 660 20 07
GSM: (0532) 277 44 37