

KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİ OLAN TİP 2 DİYABETİKLERDE GÜNDE TEK DOZ GLARGİNE İNSÜLİN TEDAVİSİ İLE GÜNDE 2 KEZ NPH İNSÜLİN TEDAVİSİNİN GECE HIPOGLİSEMİ GÖRÜLME SIKLIĞINA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE INFLUENCE OF TWICE DAILY NPH INSULIN VERSUS ONCE DAILY GLARGINE INSULIN ON THE FREQUENCY OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

Neslihan KURTULMUŞ, Fatma DEMİRDÖĞEN, Tufan TÜKEK, Tülin KURT, İsmet BAHTİYAR,
Mustafa ÇAKIRCA, Mehmet Ali ÇIKRIKÇIOĞLU, Mehmet HURŞİTOĞLU*

ÖZET

Amaç: Tip 2 diyabetik hastalara kalp yetersizliği de eşlik ettiğinde gece hipoglisemisi görülme sıklığı artar. Çalışmamızda, bu grup hastalarda günde tek doz glargine insulün tedavisi ile günde 2 kez NPH insulün kullanılmasının gece hipoglisemisi gelişmesi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Yaş, vücut kitle indeksi, diyabet ve kalp yetmezliği süreleri ve metabolik göstergeler açısından benzer özelliklere sahip hastalar glargine insulün ve NPH insulün tedavi gruplarına ayrıldılar. Hastalar 12 hafta izlendiler.

Bulgular: Glisemik kontrolün glargine insulün uygulanan grupta, diğer gruptan belirgin olarak daha iyi sağlandığı gözlemlendi ($p < 0,001$). Gece hipoglisemisi görülme sıklığı glargine insulün grubunda % 10,5, NPH grubunda % 9,1 olup istatistiksel olarak farklı değildi. Genel hipoglisemisi oluşma sıklığı ise glargine insulün uygulananlarda fazlaydı ($p = 0,029$).

Sonuç: Günde tek doz Glargine insulün kullanımı tip 2 diyabetes mellitusla beraber kalp yetersizliği olan hastalarımızda günde 2 kez NPH insulün kullanımına göre daha iyi kan şekeri kontrolü sağlamış olmakla birlikte gece hipoglisemisi görülme sıklığını azaltmamıştır. Bu nedenle bu grup hastalarda uzun etkili insulün kullanımında gece hipoglisemisi gelişmesi olasılığı bakımından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, glargine insulün, nokturnal hipoglisemisi

ABSTRACT

Objective: The probability of developing nocturnal hypoglycemia is high in type 2 diabetic patients with existing heart failure. We intended to compare applying single dose of glargine insulin by bedtime against twice daily NPH insulin in terms of creating nocturnal hypoglycemia in such patients.

Material and method: The patients demonstrating similar characteristics with respect to age, body mass index, duration of diabetes and heart failure and metabolism were randomized into two groups as insulin glargine (n:19) and NPH (n:11). The subjects have been prospectively followed up for 12 weeks.

Results: The maintenance of metabolic control was found to be markedly better in glargine insulin group than those being applied NPH ($p < 0.001$). The frequency of nocturnal hypoglycemia was observed to be 10.5 % in the insulin glargine group, compared to 9.1 % in the NPH group, which was not a statistically significant difference. The frequency of overall hypoglycemia was higher in patients taking glargine insulin ($p = 0.029$).

Conclusions: While the use of insulin glargine provided a better metabolic control in our study group compared to NPH insulin, it failed to decrease the frequency of nocturnal hypoglycemia. Caution should be taken for nocturnal hypoglycemia when using insulin in type 2 diabetics with concurrent heart failure.

Key words : Diabetes mellitus, glargine insulin, nocturnal hypoglycemia

Date received/Dergiye geldiği tarih: 24.01.2007

* Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği, İstanbul
(İletişim kurulacak yazar: neslihandr@hotmail.com)

- 9th European Congress of Endocrinology, 28th April-2 May 2007, Budapest, Hungary'deki kongrede 66' nolu poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

İyi glisemik kontrolün tip 2 diabetes mellitus(DM)da makro ve mikrovasküler komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (5,10). Ancak hedefe ulaşmak amacıyla uygulanan mevcut tedavilerle hipoglisemi sıklığında artış olması glisemik kontrolün sağlanmasında başlıca kısıtlayıcı faktör olmaktadır (1). Ağır hipoglisemi ataklarının %50' ye yakını yatağa yattıktan sabah kahvaltısına kadar olan uyku zamanında oluşur. Uyku sırasında nöroglükopenik uyarı semptomlarını daha az hissedebildiklerinden bu saatlerde ortaya çıkabilecek hipoglisemi ölüme kadar varabilecek ciddi sorunlara yol açabilmektedir (13). DM, konjestif kalp yetersizliği (KKY) için de bağımsız bir risk faktörüdür. Nörohormonal aktivasyon ve insülin direnci, DM olan hastalarda KKY oluşumunda önemli patofizyolojik role sahiptir. Nörohormonal mekanizmayı kolaylıkla aktive edebilen hipogliseminin önlenmesi ile KKY olan diyabetiklerde hipogliseminin yaratabileceği miyokard infarktüsü (MI), akut kalp yetersizliği, ventriküler aritmiler, geçici iskemik atak ve strok önlenebilecektir (4, 6). NPH insülin tip 2 diyabetik hastalarda yatmadan önce uygulandığında, kan glukozundaki en büyük düşüş sabahın erken saatlerinde olmaktadır; bu durum nokturnal hipoglisemi sıklığını arttırmaktadır (12). Bu güçlükleri aşmak amacıyla yapılan çalışmalar sonrasında, hipoglisemi yaratmadığı ifade edilen uzun etkili insülinler kullanıma girmiştir. İnsülin glargine belirgin bir pik etkisi yapmayan, 24 saat etkili uzun etkili bir bazal insülin analogudur. Günde 1 kez uygulandığında bazal insülin olarak güvenli, glisemik kontrolü sağlamada en az günde 2 kez uygulanan NPH insülin kadar etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (9).

İnsülin Glargine (HOE 901): İnsan insülininde yapılan iki değişiklikle insülin glargine elde edilmiştir. İlk olarak 2 pozitif yüklü aminoasit (iki arginin) insülinin B zincirinin C-terminaline eklenmiştir. Böylece insülinin izoelektrik noktasının pH'ı 5,4'ten 6,7'ye yani nötrale kaydırılması subkutan (sc) dokunun fizyolojik pH'ında daha az solubl hale gelmesini sağlamıştır. İkinci değişiklik ise analogun stabilitesini sağlayacak şekilde A21'deki asparagin'in glisin ile yer değiştirmesidir. Bu şekilde moleküldeki değişiklikler sc enjeksiyon yerinde insülinin presipitasyonu ve kristalizasyonu sağlanarak absorpsiyonu gecikmekte ve etkisi uzamaktadır. Böylece 24 saat içinde belirgin bir tepe noktası olmadan sabit bir doz/zaman profili çizer. Bu sayede NPH insüline göre hipoglisemi riski daha azdır. Çok daha az plazma insülin ve glukoz değişikliklerine neden olur (3). Sunduğumuz çalışmada, Tip 2 diyabet hastaların kalp yetersizliği olan alt grubunu değerlendirmeye aldık. Özellikle gece hipoglisemisi olmak üzere hipoglisemi riskinin yüksek olduğu bu alt grup hastalarda, yatarken günde tek doz olarak uygulanan insülin glargine tedavisini, hipoglisemi oluşturma sıklığı ve kan şekeri regülasyonu sağlamadaki etkinliği açısından günde 2 kez uygulanan NPH insülin tedavisi ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 12 hafta süreyle prospektif olarak incelenmek üzere hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği'ne başvuran konjestif kalp yetersizliği olup ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu

%45'in altında olan tip 2 diyabetik hastalar alındı. İlk muayenelerinde diyabet süreleri, kullandıkları antidiyabetik tedavi, KKY dışında ek hastalıkları olup olmadığı kaydedildi. Önemli hepatik ve renal yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaş ve vücut kitle indeksi değerleri (VKİ), bazal HbA1c, C-peptid, kan biyokimyası, 24 saatlik idrarda proteüri ve mikroalbuminüri tayin edildi. Ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları ölçüldü. Gereken tetkiklerin yapılması, kardiyak açıdan dekompanse durumda olanların kalp yetersizliği tedavilerinin düzenlenmesi ve kan şekerinin yakın takibi amacıyla kliniğimize yatırılan hastaların kullanmakta oldukları antidiyabetik tedavi kesildi ve rastgele yöntemle seçilerek insülin glargine ve NPH insülin tedavi gruplarına ayrıldılar. İnsülin glargine grubuna (Grup 1) 19 hasta (10 kadın, 9 erkek); kontrol grubu olan NPH grubuna (Grup 2) 11 hasta (4 kadın, 7 erkek) alındı. Glargine insülinin gece saat 22.30'da olmak üzere günde bir kez, NPH insülinin sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez yapılması planlandı. Hastaların hastanede yattıkları süre içerisinde biri gece 03.00 olmak üzere günde 5 defa kan şekeri bakıldı ve kaydedildi. Farklı insülinlerle tedavilerine başlanan her iki hasta grubunda da kan şekeri regülasyonu sağlanana kadar insülin dozları arttırıldı. Hipoglisemi sınırı olarak 60 mg/dl kabul edildi. Kalp yetersizliği için tüm hastalara, ACE inhibitörü veya ARB, uygun dozda diüretik, düşük dozda beta bloker uygulandı. Kan şekeri regülasyonu sağlanıp kalp yetersizliği bulguları gerilediğinde taburcu edilmeleri planlanan hastalara insülin kalem eğitimi ve evlerinde kan şekere bakabilmeleri için Roche Accu-check Go kan glukometresi ile ölçüm çubukları verildi. Her hastaya cihazı kullanma eğitimi verildi. Hastalardan gün aşırı sabah açlık, akşam tokluk, gece 03.00 ve kendilerine anlatıldığı şekilde hipoglisemi ile uyumlu semptomları olduğunda kan şekere bakmaları ve kaydetmeleri istendi. Haftalık ölçüm sonuçları ile kontrole gelmeleri söylendi. Kontrole geldiklerinde gerekli hastalarda açlık kan şekeri <120 mg/dl, tokluk kan şekeri <140 mg/dl olacak şekilde (üç ardışık ölçümde bu değerlerin üstünde ise) insülin dozu titre edildi. Elde edilen kan şekeri değerleri kaydedildi. Kan şekeri regülasyonu sağlanan hastaların 2'şer hafta arayla kontrole gelmeleri istendi. Evdeki takipleri sırasında gelişen ciddi hipoglisemi, hiperglisemi veya dekompanse kalp yetersizliği ile uyumlu yakınmaların ortaya çıkması ya da artması durumunda kliniğimize başvurmaları söylendi. Bu çalışma yerel etik kurulda onaylandı. Her hasta çalışma konusunda aydınlatıldı ve onamları imzalı olarak alındı.

İstatistiksel analiz

Tüm nümerik değerler ortalama \pm standart sapma, nümerik olmayan değerler yüzde olarak verilmiştir. Nümerik değerler arasındaki istatistiksel farklar student's t, Mann-Whitney U, Fisher exact test ve χ^2 testleri ile saptanmıştır. İstatistiksel analiz, SPSS for Windows 12.0 (SPSS inc., Chicago, Illinois, ABD) programı yardımı ile yapıldı. P değeri 0,05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi .

BULGULAR

Her iki grubun temel klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo1'de özetlenmiştir. Gruplar yaş, VKİ, diyabet ve kalp yetersizliği

Tablo 1. Çalışma gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri

	Grup 1 (n:19)	Grup 2 (n:11)	p
Yaş (yıl)	67,05 ± 8,96	60,0 ± 9,69	0,062
VKİ (kg/m ²)	29,33 ± 4,83	30,59 ± 5,74	0,433
DM süresi(yıl)	9,15 ± 7,19	8,36 ± 5,67	
KKY süresi(yıl)	1,78 ± 0,85	1,81 ± 0,75	
Açlık kan şekeri(mg/dl)	197,21 ± 69,01	175,45 ± 52,26	0,339
Tokluk kan şekeri(mg/dl)	263,63 ± 80,58	270,55 ± 129,85	0,875
Gece (03:00) kan şekeri (mg/dl)	191,42 ± 63,42	186,18 ± 81,82	0,857
Tedavi öncesi HbA1c (%)	8,11 ± 1,98	7,88 ± 1,49	0,728
Bazal plazma C-peptid	4,01 ± 2,53	3,74 ± 2,89	0,805
Kreatinin (mg/dl)	1,56 ± 0,75	1,32 ± 0,51	0,310
Total Kolesterol (mg/dl)	170,44 ± 40,63	173,09 ± 32,61	0,854
LDL-Kolesterol(mg/dl)	95,33 ± 44,37	101,45 ± 25,60	0,641
HDL- Kolesterol (mg/dl)	40,89 ± 18,52	40,09 ± 10,33	0,882
Trigliserid(mg/dl)	152,71 ± 91,03	127,0 ± 34,92	0,365
Mikroalbuminüri	258,52 ± 448,47	191,45 ± 227,06	0,597
LVEF (%)	34,63 ± 5,88	33,64 ± 6,36	0,676

Tablo 2. Kan şekeri regülasyonu sağlamada gereken günlük insülin dozu

	Grup 1	Grup 2	p
Insülin dozu	18,95 ± 10,04	36,00 ± 16,08	0,006

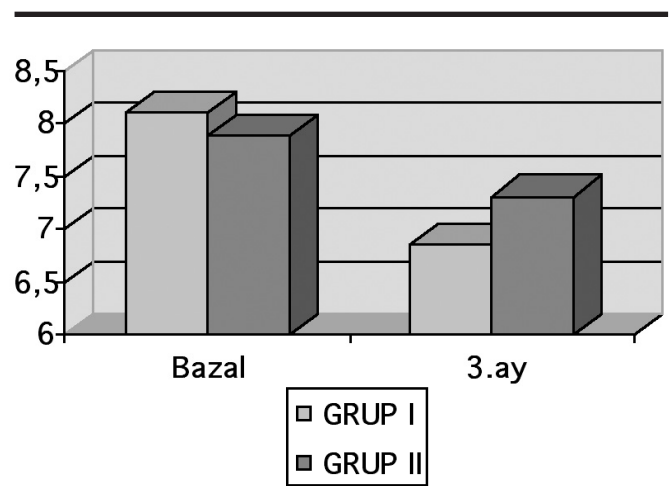
süresi ve metabolik açıdan benzer özellikler göstermekteydi-ler.

Hastaların optimal kan şekeri düzeyi sağlandığında ulaşılan insülin dozlarının 2 grup arasında önemli farklılık oluşturduğu gözlemlendi. Benzer özellikler taşıyan bu iki hasta grubunda kan şekeri regülasyonu sağlamada gereken günlük NPH insülin dozu glargine insülin dozuna göre oldukça fazla olmuştu ve bu istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (Tablo 2).

Glisemik kontrol: İnsülin tedavilerinin 12. haftasında insülin glargine grubunda HbA1c % 6,86±1,59 olup başlangıç HbA1c değerine göre belirgin şekilde düşmüştü (p<0,001). 2.grupta ise HbA1c %7,31±1,36 olarak bulundu ki bu ortalama değer tedavi başlangıcındaki HbA1c ortalamasına göre düşüktü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,417). 12 haftalık tedavi sonunda, glargine insülin uygulanan grupta HbA1c düzeyindeki azalmanın NPH uygulanan gruptaki azalmaya göre belirgin olarak farklı olduğu gözlemlendi (p < 0,001) (Şekil 1).

Başlangıçta iki grup arasında AKŞ, TKŞ ve gece 03.00 kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). 12. hafta sonunda iki grubun AKŞ ortalamaları karşılaştırıldığında glargine insülin uygulanan grupta NPH insülin uygulanan gruptaki değerlere göre klinik olarak farklılık gözlemlense de bu fark istatistiksel olarak bir anlam ifade etmedi (p>0,05). Benzer şekilde tedavinin 12. haftasında her iki grupta TKŞ ortalama değerleri açısından da anlamlı bir fark gözlemlenmedi (p>0,05).

Nokturnal hipoglisemiyi değerlendirmek amacıyla gece 03.00'te ölçülen kan şekeri de karşılaştırıldı. İnsülin glargi-

**Şekil 1. Tedavinin başlangıcı ve 3. ayındaki HbA1c değerleri.**

ne grubunda nokturnal hipoglisemi sıklığının % 10,5 NPH insülin grubunda % 9,1 sıklıkta olduğu gözlemlendi. Nokturnal hipoglisemi görülme sıklığı açısından 2 grup arasında istatistiksel bir fark yoktu (Tablo 3). Genel hipoglisemi insülin glargine grubunda NPH insülin grubuna göre daha sık görüldü; bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,029). Hipoglisemi gelişen hastalarımızdan glargine grubundaki 1 hasta ciddi semptom gelişmesi nedeniyle yakınları tarafından acil kliniğimize getirilmiştir. Uygulanan tedavi sonrasında hipoglisemisi ve semptomları düzelmiştir. Hipoglisemi gelişen diğer hastalarımız

Tablo 3. Gece hipoglisemisi sıklığı

Gece hipoglisemisi	Grup 1		Grup 2		p
	n	(%)	n	%	
Hipoglisemi yok	17	(89,5)	10	(90,9)	0,702
Hipoglisemi var	2	(10,5)	1	(9,1)	

Tablo 4. Genel hipoglisemi sıklığı

	Grup 1	Grup 2	p
Hipoglisemi	3,16 ± 1,95	1,73 ± 1,42	0,029

verilen eğitim doğrultusunda semptomları ilerlemeden hipoglisemilerini düzeltmişlerdir.

TARTIŞMA

Zaman içinde, tip 2 DM hastalarının çoğunda progresif β hücre disfonksiyonu gelişeceğinden yeterli glisemi kontrolü için ister tek başına isterse kombine halde olsun, insülin tedavisine gerek duyulmaktadır (11). Bununla birlikte, sıkı glisemik hedeflere ulaşılması ve sürdürülmesi önemli bir sorundur (1). Bazal insülin sekresyonunun fizyolojik modelini taklit etme denemeleri zor olmaktadır. Halen mevcut olan insülinlerin emilim değişkenliği, enjeksiyondan sonra abartılı pik değerler ve kısa etki süresi gibi bir takım dezavantajları bulunmaktadır (9). Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, daha önce insülin kullanmamış olup sadece oral ajan kullanan hastalara, bu tedavilerine ek olarak insülin tedavisi başlanmıştır. İnsülin glargine uygulanan hastalarda, NPH uygulanan hastalara göre nokturnal hipoglisemi anlamlı derecede daha az görülmüştür. Ayrıca, akşam yemeği sonrası kan şekeri regülasyonu da glargine insülin kullanan grupta daha iyi olmuştur ve bu NPH insüline göre daha düşük dozlardaki glargine insülin ile sağlanmıştır. Bu çalışmada, glargine insülinin kombinasyon tedavilerinde NPH insülinde daha avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır (12). İnsülin ile tedavi edilen tüm hastalar hipoglisemi riski taşırlar (10). DCCT çalışmasında, yoğun insülin tedavisi ile hipoglisemi sıklığının 3 kat arttığı bildirilmiştir (2). UKPSD çalışmasında ise majör hipoglisemi sıklığının yılda %1,8 olduğu gösterilmiştir (5). DM'a eşlik eden başka bir hastalığın varlığında hipogliseminin önemi artmaktadır. Özellikle hipogliseminin tetikleyicisi olduğu nörohormonal aktivasyonun patogenezi de rol oynadığı kalp yetersizliğinde diyabet tedavisi dikkatli değerlendirilmelidir. Bu hastalarda hipogliseminin nedeni sadece oral antidiyabetik (OAD) ya da insülin dozunun ayarlanamaması değil, başka faktörlerin de olaya katılmasıdır. Bu hastaların çoğunda iştahsızlık vardır. Hastalıklardan kaynaklanan iştahsızlık, mutsuzluk, solunum güçlüğü, aldığı diğer ilaçların yan etkileri mevcut iştahsızlığı daha da artırır. Kalbin enerji gereksiniminin artması ve stress sonucu kalori ihtiyacı artmıştır. Ancak, sayılan sebeplerle yeterli kalori alamazlar, öğün atlarlar. Ayrıca, barsaklarda emilimin azalmış olması besin maddelerinin yeterince emilememesine,

özellikle karbonhidrat ve protein açığına yol açar. Diyabetli hastaların kan şekeri regülasyonunun sağlanmasında ilaç tedavisine ek olarak beslenmenin de yeterli ve düzenli olması gerektiği bilinmektedir. Hastalar diyabete yönelik tedavilerini uygularken, yeterli kalori alımı sağlayamadıkları için hipoglisemi oluşma riski ve tehlikesi ile karşı karşıya kalmaktadır. Bir çok çalışmada glargine insülinin NPH insüline göre daha iyi kan şekeri regülasyonu sağladığı ve özellikle gece hipoglisemisi başta olmak üzere hipoglisemi olasılığını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (7). Yki-Jarvinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OAD ile iyi glisemik kontrol elde edilemeyen 426 tip 2 diyabet hastası yatmadan önce insülin glargine ve NPH insülin kullanmak üzere randomize edilmiştir. 1 yıl sonunda hastalarda her iki insülin grubunda da benzer glisemik kontroller gözlenmiştir. HbA1c insülin glargine grubunda %7,7, NPH insülinde ise %7,6 bulunmuştur. İnsülin glargine grubunda NPH insülin grubuna göre daha az nokturnal hipoglisemi saptanmıştır. Her iki grupta da insülin dozları benzer düzeyde saptanmıştır (12). Biz çalışmamızda insülin glargine grubunda, ortalama HbA1c % 6,86, NPH insülin grubunda ise HbA1c %7,31 saptadık. İnsülin glargine grubunda saptanan HbA1c değeri başlangıca göre istatistiksel olarak da anlamlı olarak düşüktü. NPH insülin grubunda ise başlangıca göre düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların hedef kan şekeri düzeyi sağlandığında ulaşılan insülin dozlarının da 2 grup arasında önemli farklılık oluşturduğu gözlemlendi. Benzer özellikler taşıyan bu iki hasta grubunda kan şekeri regülasyonu sağlamada gereken günlük NPH insülin dozu glargine insülin dozuna göre oldukça yüksek olmuştu ve bu istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Rosenstock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise insülin glargine'nin daha önce insülin tedavisi kullanmış olan tip 2 diyabet hastalarındaki etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. 518 hasta günde 1 kez insülin glargine, günde 1 veya 2 kez NPH insülin kullanacak şekilde randomize edilmişlerdir. 28 hafta süre ile izlenen hastalarda dozlar hedeflenen açlık kan glukozu 121 mg/dl olmak üzere titre edilmiştir. Tedavi sonunda tip 2 diyabet hastalarında yatarken günde 1 kez uygulanan insülin glargine, günde 1 veya 2 kez uygulanan NPH insülin kadar etkin bulunmuştur. Ek olarak insülin glargine ile NPH insülinde daha az sıklıkta nokturnal hipoglisemi riski gözlenmiştir (9).

Raskin ve arkadaşlarının insülin glargine'nin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada, 16 hafta süre ile, günde 3 defa kısa etkili insülin lispro kullanan hastalar, bazal insülin tedavisi olarak insülin glarjin (n=310) veya NPH insülin (n=309) almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma sonunda, tüm çalışma boyunca insülin glarjin grubundaki hastalarda NPH insülin alan hastalara kıyasla anlamlı olarak (p=0,0001) daha iyi bir glisemik kontrol sağlandığı, ancak her iki grup arasında HbA1c değerleri arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Semptomatik hipoglisemi ve nokturnal hipoglisemi açısından gruplar arasında fark gözlenmemiştir (8). Çalışmamızda ise insülin glarjin grubunda NPH insülin grubuna göre hafif semptomatik hipogliseminin daha fazla (sırasıyla ortalama 3,16 ve 1,73) olduğunu gördük. Nokturnal hipoglisemi açısından ise 2 grup arasında anlamlı bir fark saptamadık. Açlık kan glukoz değerleri ortalaması açısından çalışmamızdaki 2 grup arasında anlamlı bir fark saptamadık. Sonuç olarak, tüm bu çalışmalar göstermiştir ki, günde tek doz uygulanan insülin glargine glisemi kontrolünü sağlamada, sürdürmede NPH insülin kadar etkindir. Genel veya nokturnal hipoglisemi oluşumunu önlemedeki etkinliği ise çalışmalarda değişkenlik göstermiştir. Yapılmış olan çalışmalardan farklı olarak tip 2 diyabetik hastaların kalp yetersizliği de bulunan alt grubunda yaptığımız çalışmamızda günde 2 kez NPH insülin uygulamasıyla, günde tek doz glargine insülin uygulaması arasında nokturnal hipoglisemi oluşumu açısından fark olmadığı sonucuna ulaştık. Oldukça uzun etkili insülinleri kalp yetersizliğinde kullanırken hastaların mevcut durumu göz önüne alınmalıdır. Öğün atlayan, bulantı-kusmaları ve malnütrisyonu olan, efor kapasitesi kısıtlı kalp yetersizliği olan hastalarda, düşük doz glargine insülin oldukça etkili bir tedavi stratejisidir. Ancak hipoglisemi sıklığı açısından dikkatli olunmalıdır. Bu tür alt gruplardan oluşan, hasta sayısının artırıldığı benzer çalışmaların gerçekleştirilmesi sonrasında yapılabilecek metaanalizler sonucu glargine insülinin etkinliği ile ilgili daha kesin kararlar verilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A, Caimi V, Capani F, Corsi A, Della Vedova R, Massi Benedetti M, Nicolucci A, Taboga C, Tombesi M, Vespasiani G. The Relationship Between Physicians' Self-Reported Target Fasting Blood Glucose Levels and Metabolic Control in Type 2 Diabetes: The QuED Study Group-Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 423-429.
2. Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, Shepherd M, MacKenzie T, Anderson J, Garg SK. The impact of diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:430-434.
3. Chatterjee S, Tringham JR, Davies MJ. Insülin glargine and its place in the treatment of Types 1 and 2 Diabetes Mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:1357-1371.
4. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgu J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia, *Diabetes Care* 2003; 26:1485-1489.
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837-853.
6. Landstedt-Hallin L, Adamson U, Lins P-E: Oral glibenclamide suppresses glucagon secretion during insülin-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 :3140-3145.
7. McKeage K, Goa KL. Spotlight on insülin glarjin in type 1 and 2 Diabetes Mellitus. *Treat Endocrinol* 2002; 1:55-58.
8. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insülin analog insülin glarjin (HOE 901) and NPH human insülin used with insülin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1666-1671.
9. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal Insülin Therapy in Type 2 Diabetes: 28-week comparison of insülin glarjin (HOE 901) and NPH insülin, *Diabetes Care* 2001; 24:631-636.
10. Stratton IM, Adler AI, W Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study, *BMJ* 2000; 321:405- 412.
11. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13:Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insülin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insülin dependent diabetes followed for three years, *BMJ* 1995; 310:83-88.
12. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M; HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glarjin compared with bedtime NPH insülin during insülin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23:1130-1136.
13. Zammitt NN, MRCP and Brian M. Frier. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28: 2948-2961.