

# Diyabetli Hastaların Tedavisinde İnsulin Lispro ile Regüler İnsan İnsulinin Karşılaştırılması<sup>1</sup>

## COMPARISON OF INSULIN LISPRO AND REGULAR HUMAN INSULIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Hanife EKER\*, Zeliha HEKİMSOY\*\*, Bülent SÖZMEN\*, Leyla ARSLAN\*\*\*

\* Uz.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği, İZMİR

\*\* Uz.Dr., Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD, MANİSA

\*\*\* Doç.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği, İZMİR

### Özet

**Amaç:** Diyabetli hastalarda yoğun insülin tedavisinde insülin Lispro ile regüler insan insülininin glisemik kontrol ve hipoglisemi sıklığı üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Kırk diyabetli hasta ile 3 ay süren bir çalışma yürütüldü. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba yemeklerden önce insülin Lispro, diğer gruba regüler insan insülini verildi. Her iki gruba da gece yatmadan önce NPH insülin verildi. Hastaların hepsinin bazal ve tedavinin 3. ayı HbA<sub>1c</sub> düzeyleri ölçüldü. Hastalar sabah, öğlen, akşam yemeklerden önce ve iki saat sonra ve gece saat 23'te olmak üzere kan şekerlerini evde glukometre ile kendileri ölçerek kaydettiler. Her iki grubun açlık ve tokluk kan şekeri profilleri, hipoglisemi sıklığı ve HbA<sub>1c</sub> düzeyleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, hemoglobin A<sub>1c</sub>, diyabetin tipi, süresi ve komplikasyonları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İnsülin Lispro ve regüler insülin alan hastaların tedavinin 1. ayında açlık kan şekeri ortalaması sırasıyla 157.75±25.76 mg/dl'ye karşılık 167.83±33.70 mg/dl (p=0.3), tokluk kan şekeri ortalaması 157.63±28.7 mg/dl'ye karşılık 187.65±38.82 mg/dl (p=0.01); tedavinin 2. ayında açlık kan şekeri ortalaması 103.81±5.74 mg/dl'ye karşılık 111.45±8.11 mg/dl (p=0.004), tokluk kan şekeri ortalaması 111.98±11.9 mg/dl'ye karşılık 116±9.18 mg/dl (p=0.23); tedavinin 3. ayında açlık kan şekeri ortalaması 100.63±8.08 mg/dl'ye karşılık 106.5±5.88 mg/dl (p=0.002), tokluk kan şekeri 108.18±6.86 mg/dl'ye karşılık 116.08±9.84 mg/dl (p=0.01) olarak ölçüldü. Hipoglisemi sayısı yönünden her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bazal HbA<sub>1c</sub> Lispro grubunda %10.2±1.5, regüler insülin grubunda %10.7±1.4, 3. ay HbA<sub>1c</sub> Lispro grubunda %6.5±0.5, regüler insülin grubunda %6.7±0.5 olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Sonuç olarak insülin Lispro'nun diyabetin yoğun tedavisinde hipoglisemi sayısını artırmadan iyi glisemik kontrol sağladığı gösterildi.

### Summary

**Objectives:** We aimed to compare the effects of insulin Lispro and regular human insulin on glysemic control and hypoglycaemia frequency on diabetic patients receiving intensive insulin treatment.

**Material and Methods:** A study on 40 diabetic patients for 3 months has been performed. Patients were divided into 2 groups and one group was given insulin Lispro before meals and the other was given regular human insulin. Both groups were given NPH insulin at night. In all of the patients basal HbA<sub>1c</sub> and then HbA<sub>1c</sub> at 3<sup>rd</sup> month of the treatment were performed. Patients measured and recorded blood glucose levels at home using a home blood glucosemeter before and 2 hours after breakfast, lunch and dinner, and at night at 23. The blood glucose profiles at fasting and postprandial measurements, hypoglycaemia frequency and HbA<sub>1c</sub> levels were compared.

**Results:** There were no statistically significant differences between groups considering age, sex, body mass index, blood glucose levels at fasting and postprandial, HbA<sub>1c</sub>, diabetes type, duration and complications. The preprandial and postprandial blood glucose levels at the first month of the treatment in patients receiving insulin Lispro and regular insulin were 157.75±25.76 mg/dl and 167.83±33.70 mg/dl, (p=0.3); 157.63±28.7 mg/dl and 187.65±38.82 mg/dl, (p=0.01) respectively. The preprandial and postprandial blood glucose levels at the second month of the treatment in patients receiving insulin Lispro and regular insulin were 103.81±5.74 mg/dl and 111.45±8.11 mg/dl, (p=0.004); 111.98±11.9 mg/dl and 116±9.18 mg/dl, (p=0.23) respectively. The preprandial and postprandial blood glucose levels at the third month of the treatment in patients receiving insulin Lispro and regular insulin were 100.63±8.08 mg/dl and 106.5±5.88 mg/dl, (p=0.002); 108.18±6.86 mg/dl and 116.08±9.84 mg/dl, (p=0.01) respectively. There were no statistically significant differences between groups considering hypoglycaemia frequency. The basal HbA<sub>1c</sub> was in Lispro group %10.2±1.5, in regular insulin group %10.7±1.4. Control HbA<sub>1c</sub> in Lispro group was %6.5±0.5, in regular insulin group %6.7±0.5.

**Conclusion:** This study is confirming that insulin Lispro provides a good glysemic control in intensive treatment of diabetes without increasing the frequency of hypoglycaemia.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, İnsülin tedavisi İnsülin Lispro

**Key Words:** Diabetes mellitus, Insulin treatment, Insulin Lispro

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:471-475

T Klin J Med Sci 2003, 23:471-475

Diabetes mellitus mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları nedeniyle ömür boyu etkin bir tedavi gerektiren metabolik hastalıktır. Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalşıması tip 1 (1) ve İngiltere prospektif diyabet çalşıması tip 2 (2) diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi için iyi bir glisemik kontrolün önemini ortaya koymuştur. Postprandial glukoz düzeylerinde minimal artışlar bile kardiovasküler hastalık riskini artırmaktadır (3). Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından hazırlanan önerilerde tip 2 diyabetik hastalarda oral antidiyabetik tedavi başarısız olduğunda insülin tedavisine başlanması gerektiği belirtilmektedir. Diabetes mellituslu hastalarda yoğun insülin tedavisi bugün için en uygun tedavi şeklidir. Ancak bu tedavi ile hipoglisemi riski artmaktadır (4,5). Özellikle regüler insan insülininin etkisinin yavaş başlaması ve uzun sürmesi nedeni ile postprandial bazal insülin salınımına benzer fizyolojik cevabı tam oluşturmamaktadır. Ayrıca etkisinin geç başlaması nedeni ile yemekten yarım saat önce uygulama zorunluluğu vardır. Bu nedenle pek çok hasta tarafından yanlış uygulamalara da neden olmaktadır (6,7).

İnsülin Lispro özellikle yemek zamanı tedavide kullanılmak üzere geliştirilmiş olan bir insülin analogudur. Bu molekülde insülin zincirindeki 28. ve 29. pozisyonlardaki prolin ve lizin aminoasitlerinin yerleri değiştirilmiştir. İnsülin Lispro enjeksiyon yerinde hızla monomerik formuna ayrılmaktadır. Bu nedenle emilimi hızlı ve etki süresi kısa olmaktadır (8,9). İnsülin Lispro ve regüler insan insülininin karşılaştırıldığı pek çok çalışmada özellikle postprandial glisemik kontrolün başarı ile sağlandığı, hipoglisemi riskinin artmadığı ve uzun vadeli glisemik kontrolün daha iyi olduğu görülmüştür (10-14).

Bu çalışmada insülin Lispro ile regüler insan insülininin açlık ve tokluk kan şekeri regülasyonu, HbA<sub>1c</sub> ve hipoglisemi sıklığı üzerine olan etkilerini kendi hasta popülasyonumuzda karşılaştırmayı amaçladık.

## Hastalar ve Yöntemler

Hastanemiz Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran 10 tip 1 diyabetik ve 30 tip 2 diyabetik toplam 40 hasta (yaş ortalaması 44.5±16.7 yıl, yaş dağılımı 17 ile 70 yıl, 13 kadın, 27 erkek) çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak 20'şer kişilik iki gruba ayrılarak birinci gruba yemeklerden önce insülin Lispro, ikinci gruba regüler insan insülini verildi. Her iki gruba da gece yatmadan önce NPH insülin verildi. Hastalar sabah, öğlen, akşam açlık ve yemekten 2 saat sonra tokluk kan şekeri (TKŞ) ile gece 23'teki kan şekeri (KŞ) evde Roche Diagnostics "Glucotrend" marka glukometre ile kendileri ölçerek kaydettiler. Çalışma başlangıcında ve 3. ayın sonunda açlık kan şekeri (AKŞ), HbA<sub>1c</sub>, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein ve düşük dansiteli lipoprotein ölçüldü. HbA<sub>1c</sub> high performance lipid chromatography yöntemi ile çalışıldı. Diğer tetkikler Olympus AU 5200 cihazında Olympus reaktifleri kullanılarak çalışıldı. Çalışma sonunda her iki grubun aylık açlık ve tokluk kan şekeri ortalaması alınarak sonuçlar karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS for Windows programı ile Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi.

## Sonuçlar

Her iki grubun yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabetin tipi, süresi ve komplikasyonları yönünden dağılımları benzer şekilde idi (Tablo 1). Bakılan parametrelerin bazal, 1., 2. ve 3. ay sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Bazal AKŞ ortalaması Lispro grubunda 332.8±97.71 mg/dl, regüler insülin grubunda 355.2±108.12 mg/dl idi (p=0.57). Bazal TKŞ ortalaması Lispro grubunda 238±72.6 mg/dl, regüler insülin grubunda 280.9±76.63 mg/dl idi (p=0.6). Bazal HbA<sub>1c</sub> Lispro grubunda %10.2±1.5, regüler insülin grubunda %10.7±1.4 idi (p=0.21). Birinci ay AKŞ ortalaması Lispro grubunda 157.75±25.79 mg/dl, regüler insülin grubunda 167.83±33.70 mg/dl idi, (p=0.33). Birinci ay TKŞ ortalaması

**Tablo 1.** Lispro ve regüler insulin grubunun demografik özellikleri

	Yaş (yıl)	Cins (K/E)	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	DM tipi (Tip1/Tip 2)	DM süresi (yıl)	Nefropati (+/-)	Retinopati (+/-)	Nöropati (+/-)	KAH (+/-)
Lispro (n=20)	45.0±15.8	9/11	25.66±4.85	3/17	8.23±7.1	4/16	5/15	2/18	6/14
Regüler insulin (n=20)	44.0±17.5	4/16	24.0±3.21	7/13	6.88±6.25	5/15	8/12	1/19	6/14
	0.4	0.57	0.59	0.14	0.59	0.70	0.31	0.54	1.0

**Tablo 2.** Bazal, 1. , 2. ve 3. ay metabolik parametrelerin sonuçları

Parametreler	Bazal			1. Ay			2. Ay			3. Ay			
	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	HbA <sub>1c</sub> (%)	AKŞ	TKŞ	Hipo glisemi sayısı	AKŞ	TKŞ	Hipo glisemi sayısı	AKŞ	TKŞ	HbA <sub>1c</sub>	Hipo glisemi sayısı
İnsulin Lispro Grubu (n=20)	332.8±97.71	238±72.6	10.2±1.5	157.75±25.76	157.6±28.71	–	103.81±5.74	111.9±11.9	–	100.63±8.08	108.18±6.86	6.5±0.5	2
Regüler Insulin Grubu (n=20)	355.2±108.12	280.9±76.63	10.7±1.4	167.83±33.70	187.6±38.82	–	111.45±8.11	116±9.18	2	106.5±5.88	116.08±9.84	6.7±0.5	2
P	0.57	0.6	0.21	0.3	0.01	–	0.004	0.23	0.14	0.002	0.01	0.45	1

Lispro grubunda 157.63±28.71 mg/dl, regüler insulin grubunda 187.65±38.82 mg/dl idi (p=0.01). İkinci ay AKŞ ortalaması Lispro grubunda 103.81±5.87 mg/dl, regüler insulin grubunda 111.45±8.11 mg/dl idi (p=0.004). İkinci ay TKŞ ortalaması Lispro grubunda 111.98±11.9 mg/dl, regüler insulin grubunda 116±9.18 mg/dl idi (p=0.23). Üçüncü ay AKŞ ortalaması Lispro grubunda 100.63±8.08 mg/dl, regüler insulin grubunda 106.5±5.88 mg/dl idi (p=0.002). Üçüncü ay TKŞ ortalaması Lispro grubunda 108.18±6.86 mg/dl, regüler insulin grubunda 116.08±9.84 mg/dl idi (p=0.01). Birinci ay hipoglisemi her iki grupta da gözlenmedi. İkinci ay regüler insulin grubunda 2 kişide hipoglisemi saptanırken, Lispro grubunda gözlenmedi, (p=0.14). Üçüncü ay her iki grupta 2 hastada hipoglisemi saptandı, (p=1.0). Hiçbir hastada bilinç durumunu etkileyen, ciddi hipoglisemi saptanmadı. Kontrol HbA<sub>1c</sub> Lispro grubunda %6.5±0.5, regüler insulin grubunda %6.7±0.5 idi, (p=0.45).

## Tartışma

İnsulin Lispro yemek zamanı tedavide kullanılmak üzere geliştirilmiş, emilimi hızlı ve etki süresi kısa olan bir insulin analogudur. İnsulin zincirindeki lizin ve prolin aminoasitlerinin yer değiştirmesi sonucu elde edilmiş olan bu insulin preparatı enjeksiyon yerinde regüler insan insulinine kıyasla daha çabuk monomerlerine ayrılmaktadır. Bu nedenle etkisi regüler insan insulinine göre daha çabuk başlamakta ve daha kısa sürmektedir (8,9).

Bu çalışmada insulin Lispro, regüler insan insulinini ile yoğun insulin tedavi programında karşılaştırıldı. Çalışma sonunda insulin Lispro'nun kan şekeri regülasyonunu regüler insuline göre daha iyi sağladığı görüldü. İnsulin Lispro ile hipoglisemi sıklığında artış saptanmadı. Anderson ve arkadaşlarının tip 2 diyabetiklerde yaptıkları çalışmada insulin Lispro'nun regüler insan insulinine göre postprandial glisemik kontrolü sağlamada daha başarılı olduğunu ve hipogli-

semi oranını azalttığını göstermişler (14). Tip 1 diyabetiklerde yapılan çalışmaların sonuçları da benzer şekildedir. Bu hastalarda da postprandial glisemi insulin Lispro ile tedavi edilenlerde regüler insan insulinine kıyasla daha düşük bulunmuştur. Hipoglisemi sıklığı azalmış ve çoğu asemptomatik hipoglisemi şeklinde gözlenmiştir. Hastaların HbA<sub>1c</sub> düzeyleri her iki grupta düşük bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir (13). Yine tip 1 diyabetiklerde yapılan başka bir çalışmada yoğun insulin tedavi programında insulin Lispro ve regüler insan insulinini karşılaştırılmış ve onaltı haftalık takip sonunda hipoglisemi sıklığının değişmediği ancak postprandial gliseminin insulin Lispro ile belirgin şekilde düştüğü görülmüş. HbA<sub>1c</sub> değeri insulin Lispro alanlarda, regüler insulin alan gruba göre daha düşük bulunmuş (15).

Çalışmamızda da insulin Lispro ile postprandial gliseminin regüler insulin grubuna göre daha düşük olduğu görüldü. Çalışma süresince her iki grupta da hedef tokluk glisemi değerlerine büyük ölçüde ulaşıldı. Çalışmamızda açlık kan şekerlerini ayrı olarak değerlendirdik ve çalışma boyunca insulin Lispro alan grupta açlık kan şekerleri de düşük bulundu (Tablo 2).

Çalışmamızda HbA<sub>1c</sub> değerinde her iki grupta da belirgin azalma görüldü ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hipoglisemi sıklığı diğer çalışmalarda ayda 2'den fazla ve bilinç düzeyini etkileyen ataklar şeklinde belirlenmişti (13-16). Çalışmamızda hastalarımızın bilinç düzeyini etkileyen ciddi hipoglisemi gözlenmedi. Hipoglisemilerin hepsi asemptomatikti.

Hastalarımız çalışma sonunda insulin Lispro ile olan tedavilerinden memnundu. Regüler insulin alan gruba göre yemek zamanı insulin uygulamalarında tedaviye daha uyumlu oldukları gözlemlendi. Çalışmamızda her iki grubun tedavisinde kullanılan insulin dozları arasında istatistiksel fark yoktu. Regüler insulin için 45.85±13.12 ünite/gün, insulin Lispro için 46.9±17.3 ünite/gün, NPH insulin için regüler insulin grubunda 13.8±6.35 ünite/gün ve

Lispro grubunda 14±3.04 ünite/gün şeklindeydi (p=0.76).

Çalışmamızın sonuçları insulin Lispro tedavisi ile hipoglisemi oranında artış olmadan glisemik kontrolün sağlandığını gösterdi. Diyabetik hastaların insulin ile tedavisinde insulin Lispro regüler insan insulinine alternatif bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. 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 Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
2. UK 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). *The Lancet* 1998; 352: 837-53.
3. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on late complications of type 1 diabetes. *The Lancet* 1993; 341: 1306-9.
4. Binder C. Absorption of injected insulin. A clinical-pharmacological study. *Acta Pharmacol Toxicol* 1969; 2: 1-84.
5. Berger M, Cuppers HJ, Hegner H, Jorgens V, Berchtold P. Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations. *Diabetes Care* 1982; 5: 77-91.
6. Lean ME, Tennison BR. Interval between insulin injection and eating in relation to blood glucose control in adult diabetics. *Br Med J* 1985; 290: 105-8.
7. DiMarchi RD, Chance RE, Long HB, Shields JE, Sliker LJ. Preparation of insulin with improved pharmacokinetics relative to human insulin through consideration of structural homology with insulin-like growth factor I. *Horm Res* 1994; 41(suppl) 2: 93-6.
8. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle R, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin: A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994; 43: 396-403.
9. Heller SR. Insulin analogues. *Curr Med Res Opin* 2002; 18 Suppl 1: 540-7.
10. Meece JD, Campbell RK. Insulin Lispro Update. *Diabetes Educ* 2002; 28(2): 269-77.
11. Recasens M, Aguilera E, Morinigo R, Casamitjana R, Nicoletti F, Gomis R, Conget I. Insulin Lispro is as effective as regular insulin in optimising metabolic control and preserving beta-cell function at onset of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 60(3): 153-9.
12. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignatti L, DiMarchi R. Improved meal time treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter insulin Lispro study group. *Clinical Therapeutics* 1997; 19: 62-72.

13. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfitzner A, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Reduction of postprandial hyperglycaemia and frequency of hypoglycaemia in IDDM patient on insulin analogue treatment. *Diabetes* 1997; 46: 265-70.
  14. Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Meal time treatment with insulin analogue improves postprandial hyperglycaemia and hypoglycaemia in patients with NIDDM. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1249-55.
  15. Jermendy G, Tamas G, Winkler G and the Lispro in Hungary Study Group. Lispro insulin for treating IDDM patients. The Lispro in Hungary Study. *Diabetologia* 1998; 41,(Suppl 1): 330.
  16. Batsyr EJ, Huang Y, Brunelle RL, Vignatti L, Kotsanos JG. Factors associated with nocturnal hypoglycaemia among patient with type 2 diabetes new insulin therapy experiences with Lispro. *Diabetes Obesity and metabolism* 2000; 2(1): 39-46.
- 
- Geliş Tarihi:** 24.04.2003
- Yazışma Adresi:** Dr.Zeliha HEKİMSOY  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD,  
Endokrinoloji BD, MANİSA  
zhekimsoy@hotmail.com
- §Çalışma 25-29 Eylül 2002, Antalya'da 4. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi'nde tebliğ olarak sunulmuştur.*