

# TİP 1 DİABETES MELLİTUS'TA İNSULİN GLARGİN TEDAVİSİNE GEÇİŞİN HIPOGLİSEMİK ATAKLARA ve HEMOGLOBİN A<sub>1</sub>C DÜZEYLERİNE ETKİSİ

## THE EFFICACY OF SWITCHING TO INSULIN GLARGINE TREATMENT IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS ON HEMOGLOBIN A<sub>1</sub>C LEVELS AND HIPOGLISEMIC EPISODES

Ergun ÇETİNKAYA<sup>1</sup>, Ayşe Esin KİBAR<sup>2</sup>, Zehra AYCAN<sup>1</sup>, Sadi VİDİNLİSAN<sup>1</sup>, Bahar ÇAKIR<sup>2</sup>, Belkıs GÖKDAĞ<sup>2</sup>, Fatih GÜRBÜZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, ANKARA

<sup>2</sup>S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Yazışma Adresi:  
Dr. Ergun ÇETİNKAYA  
Safranbolu Mah. Mudanya Sok.  
D:1/1 Konutkent - 2 Çayyolu  
6530, ANKARA  
E-posta:  
ergunckaya@hotmail.com

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Tip 1 Diabetes Mellituslu çocuklarda insülin glargin (Lantus®) tedavisinin etkinliğini, hipoglisemi açısından güvenilirliğini göstermeyi ve ülkemizdeki verileri tartışmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Altı ay önce insülin glargin tedavisine geçilen 12'si erkek 13'ü kız, 25 Tip 1 diabetik hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi.

**Bulgular:** İnsülin glargin tedavisinin önce ve sonrasındaki ortalama HbA<sub>1c</sub> düzeyleri % 9.2±1.7 ve % 8.1±1.4 idi (p<0,05). On sekiz hastanın tedaviye cevabı HbA<sub>1c</sub> düzeyinde % 1.8±1.1 düşüş şeklinde iken, kalan 7 hastada da % 0.6±0.5 yükselme saptandı. Hipoglisemik epizodlara bakıldığında ise gece hipoglisemileri açısından belirgin istatistiksel fark bulunamadı ancak hipoglisemik epizodların sayısı (% 65) ayda 7.7±7.3'den 5.5±6.9'a geriledi (p<0,05).

**Sonuç:** Tip 1 Diabetes Mellituslu çocuklar ve genç erişkinlerde insülin glargin tedavisinin hipoglisemik atakları arttırmadan glisemik kontrolü sağladığı gözlemlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Tip 1 diabet, insülin glargin, hipoglisemi

### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to determine the safety and efficacy of insulin glargine(Lantus®) in Type 1 diabetic patients and to present our country's data on this issue.

**Material and Methods:** Retrospective chart analysis is performed on 25 Type 1 diabetic patients (12 male, 13 female) 6 months after switching to insulin glargine (IG) therapy.

**Results:** Mean HbA<sub>1c</sub> levels before and after IG therapy were 9.2±1.7 % and 8.1±1.4% respectively (p<0,05). Eighteen patients' response (% 72) were a decrease in HbA<sub>1c</sub> levels by 1.8±1.1%; whereas the remaining 7 patients' response to insulin glargine therapy were a rise of 0.6±0.5 %. When the number of hypoglycemic episodes were analysed; we observed that there were no statistically significant difference in nocturnal hypoglycemic episodes but severe hypoglycemic episodes (% 65) decreased from 7.7±7.3 to 5.5±6.9 episodes/month (p<0,05).

**Conclusion:** Insulin glargine treatment improved glycemetic control in children and adolescents with type 1 diabetes without increasing hypoglycemic episodes.

**Key Words:** Type 1 diabetes , insulin glargine, hypoglycemia

## GİRİŞ

İyi glisemik kontrol uzun dönem diabet komplikasyonlarının riskini azaltır. Tip 1 diabetteki en önemli tedavi başarısı minimal hipoglisemi riskiyle normal glisemi kontrolünün ve pankreastaki fizyolojik insülin sekresyonuna benzer şekilde insülin paterninin sağlanabilmesidir (1-6). Ancak adolesan çağda endokrin, sosyal ve davranışsal faktörler nedeniyle sıkı metabolik kontrol oldukça zordur. Çalışmamızda, rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen, uzun etkili (20-24 saat), stabil emilim hızı olan ve NPH ile karşılaştırıldığında kan şekerlerinde istenmeyen düşüş ve yükselişleri önleyen insülin glargin (IG; Lantus®) Aventis Pharma, Almanya) tedavisine geçildi. Altı ay sonunda hastaların HbA1c düzeyleri ve hipoglisemik episodların analizi yapıldı (1,4,7-9).

## OLGULAR ve METODLAR

Bu çalışma 2005-2006 yıllarında yapıldı. Altı aylık IG tedavisinin ardından 25 hastanın retrospektif veri analizleri değerlendirildi. Bu çalışmaya alınan 25 hastanın 12'si erkek (% 48), 13'ü kızdı (% 52). İnsulin glargin tedavisine başlanmadan önce sabah ve öğle yemek önceleri regüler ve akşam yemeğinden önce NPH veya sabah ve öğle yemek önceleri regüler akşam yemeğinde miks 70/30 insülin alıyorlardı. Tüm hastaların rölatif vücut kitle indeksleri;

Vücut ağırlığı/Boy<sup>2</sup> x100

İdeal vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup>

formülü ile hesaplandı. Rölatif vücut kitle indeksi için 90-120 arası normal kabul edildi. Olgulara sabah, öğle, akşam yemeği öncesi regüler, yatmadan önce de IG verildi. İnsulin glargin dozu daha önce kullandığı NPH ile aynıydı. Kontrollerine düzenli gelmeyenler, 6 yaşın altında olan olgular ve insülin rejimini değiştirmek istemeyen 6 olgu çalışma dışı bırakıldı.

### Veriler 5 farklı zamanda toplandı

- IG tedavisine başlamadan 6 ay öncesi (-6 ay)
- IG tedavisine başlamadan 3 ay öncesi (-3 ay)
- IG tedavisine başlarken (bazal)
- IG tedavisine başladıktan 3 ay sonrası (+3ay)
- IG tedavisine başladıktan 6 ay sonrası (+6ay)

Bu zamanlarda EDTA'lı tüpe alınan ve aldıktan sonra 1/100 oranında dilüe edilen kanlardan HbA1c düzeyleri Rache HITACHI P800 cihazı ile hastaların rutin kontrollerinde ölçüldü.

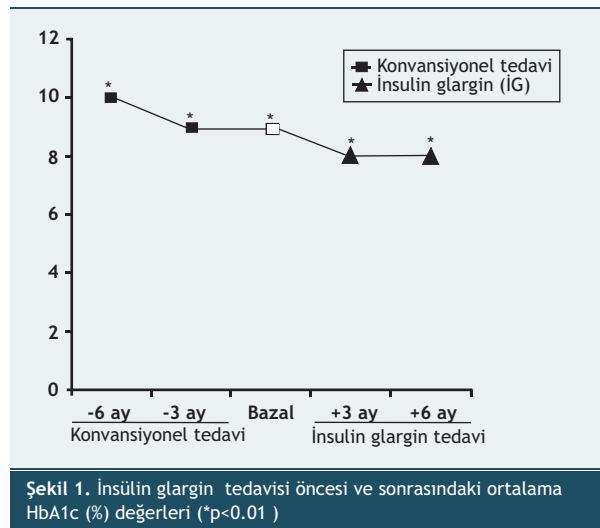
Hipoglisemik ataklarla ilgili bilgiler, hastaların kan şekeri profillerini yazdıkları kayıtlardan ve hasta ile ailesinin verdiği bilgilerden oluşturuldu. Bu hipoglisemik ataklar; 1.Kan şekeri <70 mg/dl olduğundaki semptomatik atak sayısı 2.Uyku döneminde görülen hipoglisemik atak sayısı 3.Oral glukoz veya IM glukagon verilmesini gerektirecek kadar ciddi hipoglisemik atak sayısı olarak sınıflandırıldı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiki analizler için SPSS (bilimsel konularda istatistiksel paket) 12.0 versiyonu kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon ( $\pm$ SD) olarak hesaplandı. Çalışma başladığındaki ve 6 ay sonrasındaki veriler Wilcoxon testi ile analiz edildi. Orta derecede ve ciddi hipoglisemik atakların oranı non parametrik Wilcoxon testi ile analiz edildi. P<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların IG tedavisi öncesi ve sonrası verileri Tablo 1'de sunulmuştur. İnsülin glargin tedavisi öncesi

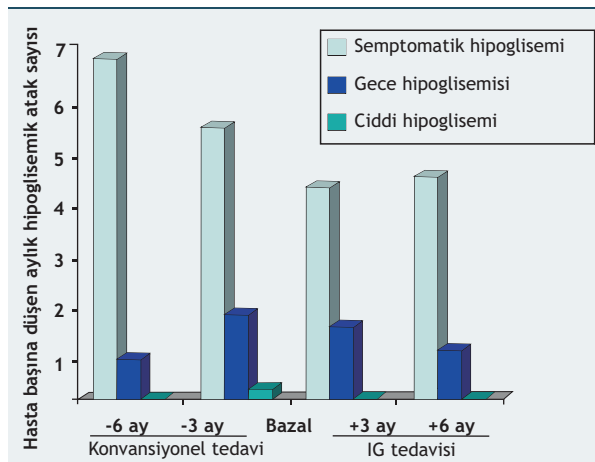


Tablo 1. İnsülin glargin tedavisi öncesi ve sonrasındaki veri analizleri ve mortalite oranları.

Yazarlar	Konvansiyonel tedavi		IG tedavisi		
Değişken	-6 ay	-3 ay	Bazal	+3 ay	+6 ay
Yaş	13,3±3,0	13,6±2,9	13,9±2,9	14,2±2,9	14,4±3,2
Vücut ağırlığı (kg)	49±15	51±15	53±16	55±16	53±15
RBMI	100,7±14,8	101,7±16,6	104,3±17,2	106,9±16,9	103±11,6
HbA <sub>1c</sub> (%)	9,8±2,1	9,0±1,9	8,9±1,9	8,0±1,5	7,9±0,9
Ortalama HbA <sub>1c</sub>			9,2±1,2*		8,1±1,4**
Tanner evrelemesi	3,0±1,3	3,3±1,3	3,4±1,2	3,4±1,2	3,4±1,3
Aylık hipoglisemik ataklar					
Semptomatik	6,6±9,4	5,6±5,7		4,4±7,2	4,7±7,0
Gece	1±2,3	1,6±4,1		1±1,8	1,3±2,5
Ciddi	0,0±0,2	0,1±0,3		0,0±0,2	0,0±0,2
İnsülin dozu (IU/kg/gün)	0,7±0,3	0,8±0,3	0,8±0,3	0,9±0,2	1,0±0,2
*ortalama -6 , -3 ay ve bazal veriler					
**ortalama	+3	ve	+6	ay	veriler

hastaların ortalama yaşı 13.9±2.9 yıl iken, bu hastaların diabet süreleri 64.6±39.1 aydı. İnsülin glargin

tedavisi öncesi ve sonrası ortalama HbA<sub>1c</sub> seviyeleri sırasıyla % 9.2±1.7 ve % 8.1±1.4 (p<0,05) bulundu (Şekil 1).



Şekil 2. İnsülin glargin tedavisi öncesi ve sonrasında hasta başına düşen hipoglisemik epizodlar (p<0.05)

On sekiz hastada HbA<sub>1c</sub> düzeyleri % 1.8±1.1 düşerken; 7 hastada % 0.6±0.5 yükselme gösterdi. Gece hipoglisemileri ve ciddi hipoglisemiler konusunda belirgin farklılık bulunmazken semptomatik hipoglisemilerin sayısında aylık 7.7±7.3'ten 5.5±6.9'a gerileme olduğu görüldü. Hastaların IG tedavisinden önceki ve sonraki aylık hipoglisemi atakları Şekil 2'de gösterilmiştir.

İnsülin glargin tedavisi alan gruptaki ortalama insülin dozu konvansiyonel insülin rejiminden daha fazla idi (1.0±0.3 U/kg/gün ve 0.8±0.3 U/kg/gün p<0,05). Rölatif vücut kitle indeks değerleri insülin glargin tedavisinin 3. ayında bazal değerlerle karşılaştırıldığında belirgin yüksekken, 6.ayda anlamlı istatistiksel farklılık göstermedi. İnsülin glargin tedavisi öncesi ortalama kilo alımı 4.1±2.7 iken tedavi sonrası 3.3±3.4

idi ( $p < 0,05$ ). İnsülin glargin tedavisi sonrası pubertal evrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

### TARTIŞMA

Bu çalışma sonucunda Tip 1 Diabetli çocuk ve adolesanlarda insülin glargin tedavisinin glisemik kontrol üzerinde olumlu sonuç verdiği bulundu. Altı aylık bir süre sonunda hastaların % 72'sinde HbA1c düzeylerinde istatistiksel anlamda belirgin düşüş saptandı.

Hastaların % 65'inde de semptomatik hipoglisemik episodlarda azalma tespit edildi. Diabetik hasta ailelerinin en önemli korkusunun hipoglisemik ataklar olduğu bilinmektedir. Bu da iyi glisemik kontrolü engeller (12-14). Hipoglisemik epizodlar oluşturmadan iyi bir glisemik kontrolün sağlanması önemli olduğu kadar oldukça zordur. Diabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışma Grubu (DCCT) günlük çoklu insülin tedavisinin veya devamlı subkutan insülin infüzyon rejiminin metabolik kontrol üzerinde daha iyi etki gösterdiğini rapor etmiştir (2,9,10). Bunun yanında özellikle adolesanlarda günlük yoğun insülin tedavisi gece hipoglisemilerini arttırmaktadır. Tekrarlayan hipoglisemik epizodlar ise diabetin uzun dönem komplikasyonlarının gelişme hızında artışa sebep olmaktadır (11). Gece hipoglisemilerinin en önemli nedenlerinden biri gece yapılan insülin dozlarının fazla olmasıdır. Bu da konvansiyonel insülin preparatlarının farmakokinetik özellikleriyle ilişkilendirilir (1,2,11). Tip 1 diabetli çocuklarda ve adolesanlarda NPH ve IG tedavisini karşılaştırma amaçlı yapılan çalışmalar farklı sonuçlar göstermiştir (1,5). İnsülin glargin, NPH ile karşılaştırıldığında özellikle okul öncesi çocuklarda açlık kan şekeri ve hipoglisemik ataklara etkili olduğu gösterilmiştir (2,4,5,10,13,15).

Diabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışma Grubu (DCCT), HbA1c düzeyindeki % 1 ve üzerindeki azalmaların mikrovasküler komplikasyonları % 21- 49 arasında azalttığını rapor etmiştir (1,2). Son yapılan çalışmalar da IG tedavisine geçişin HbA1c düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir. Jackson ve arkadaşları ortalama 11.9 yaşındaki 37 hastanın % 81'inde HbA1c dü-

zeyinde %  $1.7 \pm 1.5$  azalma olduğunu bildirmiştir (13). Çalışmamızda 6 aylık bir sürenin sonunda HbA1c düzeylerinin %  $9.2 \pm 1.7$ 'den %  $8.1 \pm 1.4$ ' e düştüğü bulunmuştur.

2002 yılında yapılan 6 aylık çok merkezli bir çalışmada 5-16 yaş arası 349 çocukta insülin glargin ile günde bir yada iki kere yapılan NPH rejimi karşılaştırılmış, ana öğün yemek öncesi regüler insülin uygulanmıştır (17). Bir aylık periyodun sonunda, kan glukoz seviyelerinde belirgin düşüş gözlenirken, HbA1c düzeylerinde % 8.7 olan bazal değerden düşüş  $0.28 \pm 0.09$  bulunmuş fakat anlamlı kabul edilmemiştir. Bizim çalışmamızda gece hipoglisemileri ve şiddetli hipoglisemik ataklar açısından anlamlı farklılıklar bulunmazken, aylık semptomatik hipoglisemik atakların sayısında  $7.7 \pm 7.3$ 'den  $5.5 \pm 6.9$  a gerileme görülmüştür. İnsülin glargin tedavisinin hipoglisemik atak kontrolünde faydalı olması NPH yada ultralente insülin gibi pik aktivitesinin olmamasına bağlanabilir (4,12,18,19).

Murphy ve arkadaşlarının 25 adolesan üzerinde yaptığı 4 aylık bir çalışma sonucunda; yemek öncesi insülin lispro ve gece insülin glargin verilen grupla yemek öncesi regüler insülin ve gece NPH insülin verilen grup karşılaştırılmıştır (11). Kan glukozuna hızlı etki glargin tedavisinde daha az bulunmuş ama çalışmamızdan farklı olarak HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (% 8.7 ve % 9.1). Çalışmamızda olduğu gibi asemptomatik hipogliseminin % 43 daha az olduğu belirlenmiştir (11). Yine 71 diabetik hastada yapılan diğer bir çalışmada IG tedavisi ile bizim çalışmamızdan farklı olarak HbA1c düzeyinde farklılık görülmediği rapor edilmiş ama çalışmamıza benzer olarak da hipoglisemik epizodların % 65 oranında azaldığı gösterilmiştir (1).

Bilindiği gibi yoğun insülin tedavisi aynı zamanda kilo alımını da beraberinde getirebilmektedir. Libman ve arkadaşları 20 yıllık bir sürenin sonunda çocuklarda kilo alım prevalansının % 12.6'dan % 36.8'e yükseldiğini göstermiştir (20). Bizim çalışmamızda IG tedavisi alan gruptaki ortalama insülin dozu konvansiyonel insülin rejiminden daha fazla idi ( $1.0 \pm 0.3$  U/kg/

gün ve  $0.8 \pm 0.3$  U/kg/gün  $p < 0.05$ ). Rölatif vücut kitle indeksi değerleri insülin glargin tedavisinin 3. ayında bazal değerlerle karşılaştırıldığında belirgin yükselme, 6. ayda anlamlı istatistiksel farklılık göstermedi. İnsülin glargin tedavisi öncesi ortalama kilo alımı  $4.1 \pm 2.7$  iken tedavi sonrası  $3.3 \pm 3.4$  olarak bulundu ( $p < 0.05$ ).

İnsülin glargin grubundaki günlük ortalama insülin dozu konvansiyonel insülin tedavisinden daha fazla idi ( $1.0 \pm 0.3$  U/kg/gün ve  $0.8 \pm 0.3$  U/kg/gün). Bu da sonuç olarak rölatif vücut kitle indeksinde artış olması beklentisini getirmekle beraber tedavinin 3. ayında bu artış görülürken 6. ayda bazal değerlerden pek de anlamlı fark olmadığı görüldü. İnsülin glargin tedavisi sonrası görülen belirgin HbA<sub>1c</sub> düşüşü kg başına daha

yüksek doz insülin verilmesiyle ilişkilendirilebilir ancak hipoglisemik ataklarda artma yerine azalma saptanması HbA<sub>1c</sub>'deki iyileşmenin insülin dozuna bağlı olmadığını düşündürmektedir. Bunun sebebinin kullanılan glargin insülinin pik etkisinin olmamasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, altı aylık IG tedavisi sonrası olguların HbA<sub>1c</sub> düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken, semptomatik hipoglisemi sıklığı da azalmıştır. İnsülin glargin tedavisi Tip 1 Diabetli çocuk ve adolesanlarda hipoglisemik episodların sayısını arttırmadan, daha iyi glisemik kontrol sağlayabilmektedir. Bununla birlikte konu ile ilgili daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2004; 5:80-86.
2. Alemzadeh R, Behre T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with insulin glargine improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:1320-1324.
3. Roskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. *Diabetes Care* 1999;22:109-113.
4. Chase HP, Dixon B, Pearson J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, Rewers M, Garg SK. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin. *J of Pediatr* 2003;143:737-740.
5. Castellanos RB. Long-acting insulin analogues (Insulin glargine or Detemir) and subcutaneous insulin infusion in the treatment of type 1 diabetes mellitus in the pediatric population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:1173-1179.
6. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Med* 2001;18:619-625.
7. Heise T, Bott S, Rave K, Dressler A, Roskamp R, Heinemann L. No evidence for accumulation of insulin glargine (Lantus) a multiple injection study in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Med* 2002; 19:490-495.
8. Home PD, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A. A randomized multicenter trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21: 545-553.
9. Kaplan W, Rodriquez LM, Smith OE, Haymond MW, Heptulla RA. Effects of mixing glargine and short acting insulin analogs on glucose control. *Diabetes Care* 2004;27:2739-2740.
10. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemic episodes with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-643.
11. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, Bunge DB. Randomised cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003;26: 799-804.
12. Cryer P. Hypoglycemia is the limiting factor in the management of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:42-46.
13. Jackson A, Ternand C, Brunzell C, Kleinschmidt T, Dew D, Milla C, Moran A. Insulin glargine improves hemoglobin A<sub>1c</sub> in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2003;4:64-69.
14. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlack M, Heise T. Time action profile of the long-acting insulin glargine in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23:644-649.
15. Colino E, Lopez-Capape M, Golmayo L, Alvarez MA, Alonso M, Barrio R. Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children

- and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70:1-7.
16. Mohn A, Stong S, Wernicke-Panten K, Lang AM, Edge JA, Dunger DB. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the long acting insulin HOE 901 as part of a three injection regimen. *Diabetes Care* 2000;23:557-559.
  17. Schober E, Schoenle E, Van Dyk 1, Wernicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:369-376.
  18. Lepore M, Pampenelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci I, DiVincenzo A, Cordonì C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion with insulin lispro. *Diabetes* 200;49:2142-2148.
  19. Matyka K, Wigg L, Pramming S, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with R/NPH insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child* 1999; 81:138-142.
  20. Libman IM, Pietropaolo M, Arlanian SA, Laporte RE, Becker DJ. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin treated diabetes. *Diabetes* 2003;26:2871-2875.